

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

**CORSO DI LAUREA IN
MEDICINA E CHIRURGIA**

TESI DI LAUREA

**Effetti delle benzodiazepine nel mutismo acinetico post-traumatico:
descrizione di un caso clinico e dei correlati elettroencefalografici**

Candidato

Carlo Mondelli

Relatori

Chiar.^{mo} Prof. Bruno Rossi

Chiar.^{ma} Prof. Maria Chiara Carboncini

ANNO ACCADEMICO 2013-2014

INDICE

RIASSUNTO ANALITICO

IL LOBO FRONTALE: ANATOMIA E FISIOLOGIA

- Anatomia
 - Connessioni
 - Interemisferiche
 - Cortico-corticali
 - Cortico-sottocorticali
 - Le divisioni funzionali del lobo frontale: una veduta d'insieme
 - Circuiti fronto-sottocorticali

IL TRAUMA CRANICO

- Epidemiologia
- Eziopatogenesi
- Anatomia patologica
- Evoluzione clinica dopo un trauma cranico

LE SINDROMI PREFRONTALI

- Sindrome prefrontale dorsolaterale
- Sindrome prefrontale orbitaria
- Sindrome prefrontale mediale

IL MUTISMO ACINETICO

- I presupposti eziopatogenetici
- Disturbi verbali e motori
- Diagnosi differenziale

CASO CLINICO

LA CATATONIA ORGANICA

LE BENZODIAZEPINE

((((LA VALUTAZIONE RM ED EEG

LA RIABILITAZIONE NEUROPSICOLOGICA)))

CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

RIASSUNTO ANALITICO

Fin dal Medio Evo, le intuizioni circa le funzioni della parte anteriore del cervello erano tanto consolidate da essere riportate nella prima enciclopedia divulgativa scritta in lingua italiana, il *Tesoretto* di Brunetto Latini (1220-1294).

L'attenzione della ricerca moderna per i lobi frontali è documentata a partire dalla seconda metà dell'ottocento, con la descrizione del famoso caso di Phineas Gage, il primo paziente con lesioni frontali descritto in letteratura (1848). Da allora, le conoscenze sulle funzioni delle aree e dei circuiti frontali si sono approfondite in maniera esponenziale, soprattutto grazie alle ricerche condotte sull'uomo mediante le tecnologie di indagine neurofunzionale (come la tomografia ad emissione di positroni, PET, e la risonanza magnetica funzionale, fRM) e mediante evolute tecniche neurofisiologiche (come i potenziali evocati evento-correlati, ERP, e la stimolazione magnetica transcranica, TMS).

Lo scopo di questo lavoro è fornire una visione unitaria delle conoscenze neurofunzionali, neuropsicologiche e cliniche mirate alla comprensione e valutazione dei disturbi di origine frontale. Al contempo, si vuole rapportare alcuni aspetti del mutismo acinetico, proprio della sindrome prefrontale mesiale, con la catatonìa organica, mettendo in risalto le nuove conoscenze che si stanno affermando nell'ambito della letteratura scientifica. A supporto di tale trattazione verrà riportato un caso clinico che è stato diagnosticato, trattato e seguito presso il reparto di Gravi Cerebrolesioni Acquisite dell'Ospedale di Cisanello di Pisa.

Il lobo frontale svolge numerose funzioni comportamentali, tra le quali risultano essere particolarmente importanti quelle relative alla pianificazione ed esecuzione del movimento del corpo e degli occhi, al linguaggio, alle funzioni cognitive ed alle emozioni.

Alcuni aspetti delle sindromi prefrontali sono ben noti, altri meno; alcuni sintomi sono evidenti, altri possono sfuggire all'esplorazione con i tradizionali test psicometrici.

Il lavoro si apre con la descrizione delle basi anatomiche delle funzioni dei lobi frontali, sottolineando il ruolo specifico delle diverse aree corticali e dei circuiti cortico-sottocorticali che da esse originano. Successivamente sono descritti ed interpretati i disturbi cognitivi (le sindromi disesecutive e quelle relative a linguaggio, memoria, cognizione spaziale e programmazione motoria), emozionali e

comportamentali (ad esempio, perdita dell'iniziativa, disinibizione ed inadeguatezza delle condotte emotive e sociali), che rappresentano le più peculiari conseguenze delle lesioni frontali. Nei capitoli successivi si cercherà poi di confrontare alcuni aspetti del mutismo acinetico e della catatonía organica, in particolare relativamente al comune ed efficace trattamento con benzodiazepine, sulla base delle evidenze scientifiche e di un caso clinico.

IL LOBO FRONTALE: ANATOMIA E FISIOLOGIA

**I circuiti frontali sono alla base
della cognizione e del comportamento**

ANATOMIA DEI LOBI FRONTALI

I lobi frontali costituiscono la porzione più anteriore del cervello e svolgono un ruolo cruciale nella cognizione e nel comportamento.

Nell'epoca moderna, il neurologo tedesco Korbinian Brodmann individuò 52 aree omogenee dal punto di vista citoarchitettonico (aree di Brodmann, BA) nella corteccia cerebrale dell'uomo ed osservò che i lobi frontali erano notevolmente più rappresentati nell'uomo che nelle altre specie [Brodmann 1909]. Tuttavia studi neuroanatomici più recenti hanno precisato che le dimensioni complessive della corteccia frontale non sono molto dissimili nell'uomo ed in altri primati antropoidi (gorilla, scimpanzè ed orangotango). In particolare, le aree frontali implicate nell'esecuzione degli atti motori (corteccia motoria e premotoria) sarebbero del tutto analoghe, o addirittura più piccole nell'uomo [Semendeferi et al. 2002]. La corteccia prefrontale, invece, è particolarmente sviluppata nel cervello umano, ma il suo maggior volume sembra dovuto ad un incremento delle dimensioni della sostanza bianca, più che della sostanza grigia [Schoenemann, Sheehan e Glotzer 2005]. Questi dati suggeriscono che le aree prefrontali, e soprattutto le loro connessioni con le altre regioni corticali, rappresentano il reale substrato neuroanatomico delle funzioni cognitive superiori che caratterizzano l'uomo.

In tutti i primati il lobo frontale è delimitato posteriormente dal solco centrale, o di Rolando, che lo separa dal lobo parietale, ed inferiormente dalla scissura di Silvio, che lo separa dal lobo temporale; sulla faccia mediale, il solco calloso marginale lo separa dal corpo calloso in senso caudale. La precisa conformazione del lobo frontale è, invece, diversa nell'uomo e negli altri primati. La complessa morfologia dei lobi frontali umani può essere compresa descrivendo separatamente la conformazione delle superfici esterne dei lobi frontali.

La superficie laterale (della convessità) è tradizionalmente suddivisa nelle seguenti regioni: motoria (BA 4), che occupa parte del giro precentrale; premotoria (BA 6), che corrisponde alla restante porzione del giro precentrale, al terzo posteriore dei giri frontali superiore e medio ed alla parte opercolare del giro frontale inferiore; prefrontale, che corrisponde alle aree più anteriori dei giri frontali superiore, medio ed inferiore (BA 8, 9, 10, 44, 45, 46 e 47).

La superficie inferiore (orbitaria) del lobo frontale include medialmente alcune aree paralimbiche (BA 25, 13 e la parte caudale delle aree BA 11 e 12) e lateralmente la

faccia orbitale delle aree associative prefrontali (BA 10, 47 e le parti rostrali delle aree BA 11 e 12).

La superficie mediale, infine, può essere divisa in due regioni: una regione superiore, che comprende la parte mesiale della corteccia motoria primaria (BA 4), l'area supplementare motoria (BA 6) ed il giro cingolato anteriore (BA 24), ed una regione mesiale inferiore, costituita dalle parti mesiali del polo frontale (BA 9 e 10) e dei giri paraolfattori (BA 32 paraolfattoria e 25) e retto (BA 11).

L'enorme complessità morfologica e strutturale dei lobi frontali trova corrispondenza in un'organizzazione funzionale ancora oggetto di molti studi neuropsicologici, neurofisiologici e neurofunzionali. Mentre è relativamente più semplice lo studio delle regioni motorie e premotorie, le maggiori difficoltà si incontrano nello studio delle aree associative multimodali, che possono essere identificate con il termine di aree prefrontali. I differenti modelli organizzativi di queste aree propongono tutti una sostanziale segregazione funzionale delle aree corticali che occupano le tre superfici appena descritte: laterale, orbitaria e mesiale [Stuss e Levine 2002; Elliott 2003].

Gran parte della superficie laterale è occupata dalla corteccia prefrontale dorsolaterale, la quale sembra particolarmente coinvolta nel ragionamento verbale e spaziale, e nella mediazione e nel controllo del comportamento volontario. La porzione inferiore della superficie laterale costituisce la corteccia ventrolaterale, coinvolta principalmente nel mantenimento in forma attiva e nella manipolazione di rappresentazioni visive o verbali.

La superficie orbitaria è stata funzionalmente distinta in una porzione laterale ed in una mediale. La porzione laterale rappresenta un'area associativa multimodale, anch'essa implicata nell'elaborazione delle informazioni sensoriali provenienti dalle aree associative unimodali. La porzione mediale della corteccia prefrontale orbitale è connessa invece con le strutture limbiche, ed è implicata nei processi emotivi ed affettivi e nella capacità di prendere decisioni finalizzate ad uno scopo.

Sulla superficie mesiale, infine, è possibile tracciare una distinzione anatomo-funzionale tra una regione dorsale ed una anteriore ed inferiore; la regione dorsale è coinvolta nel controllo della motivazione e nella inibizione di stimoli o attività interferenti, mentre le regioni mediali inferiori sono coinvolte, insieme a quelle orbitali mediali, nella regolazione delle emozioni e del comportamento.

La neocorteccia, detta anche isocorteccia o neopallio o neocortex, rappresenta quella porzione di corteccia cerebrale con sviluppo filogenetico più recente. Nell'uomo essa rappresenta circa il 90% della superficie cerebrale.

Viene schematicamente suddivisa in sei strati successivi; dal più superficiale al più interno abbiamo:

- strato molecolare o plessiforme;
- strato granulare esterno;
- strato piramidale esterno;
- strato granulare interno;
- strato piramidale interno o strato ganglionare;
- strato delle cellule fusiformi o strato multiforme.

In base a questo schema citoarchitettonico, si può ulteriormente dividere la neocorteccia in corteccia omotipica ed eterotipica: la prima presenta ben sviluppati i sei strati ed è considerata la sede anatomica di aree associative ed aree sensoriali e motorie secondarie, mentre la seconda può avere il IV strato quasi assente (corteccia agranulare, si ritrova soprattutto nelle aree motorie primarie) o sovrasviluppato (corteccia granulare, si ritrova nelle aree sensoriali primarie).

La corteccia frontale ha una struttura neocorticale. La sua differenziazione in aree citoarchitettoniche distinte è già presente alla nascita, ma assume l'aspetto definitivo solo alla pubertà; parimenti accade per la sua mielinizzazione, che nelle aree prefrontali sembra completarsi ancor più tardivamente durante l'età adulta. In particolare, nell'ambito delle aree prefrontali, le ultime a maturare sono quelle della convessità dorsolaterale.

Si individuano tre zone corticali designate, rispettivamente, come agranulare, disgranulare e granulare. La zona agranulare è costituita dalle aree motoria, premotoria e supplementare motoria, che sono caratterizzate da una cospicua riduzione degli strati granulari e da un incremento degli strati piramidali. Quella disgranulare (parte inferiore dell'area BA 8 e area BA 44) mostra una struttura di transizione, con granulazione crescente e piramidalizzazione decrescente in senso postero-anteriore. Nelle aree prefrontali gli strati granulari predominano e quelli piramidali sono esigui.

CONNESSIONI

Le connessioni della corteccia frontale, ed in particolare di quella prefrontale, sono tali da porla in condizione di ricevere informazioni di qualunque modalità sia dall'ambiente esterno che da quello interno, e di controllare svariate funzioni.

CONNESSIONI INTEREMISFERICHE

I lobi frontali, destro e sinistro, sono connessi attraverso il corpo calloso in modo topograficamente organizzato, nonostante estese embricature. La parte anteriore del tronco calloso unisce le aree premotorie mentre il ginocchio ed il rostro connettono le aree prefrontali, secondo una ben definita topografia (in senso antero-posteriore: aree orbitarie, area BA 10, 46, 45 e 8). Le connessioni delle aree mediali tendono a disporsi verso la superficie concava mentre quelle delle aree laterali verso la superficie convessa del corpo calloso.

La commessura anteriore contribuisce ad unire le cortecce orbitarie.

IMMAGINI

CONNESSIONI CORTICO-CORTICALI

L'uso di tecniche neurofunzionali, come la PET e la RM funzionale, ha permesso di evidenziare i sistemi o i circuiti neuronali che risultano attivi in determinati compiti: così si è dimostrato come specifiche regioni dei lobi frontali partecipino, insieme ad altre aree corticali, in molte delle attività cognitive nell'individuo normale. La trattografia RM, un'applicazione tecnica del tensore di diffusione (DTI) sulle immagini della RM, permette di identificare e visualizzare in modo tridimensionale i fascicoli di connessione nel cervello umano. Catani e colleghi [2002] hanno utilizzato la trattografia per lo studio delle fibre che connettono il lobo frontale con le aree

posteriori: il fascicolo arcuato longitudinale superiore, il fascicolo fronto-occipitale superiore, quello inferiore, il fascicolo uncinato ed il cingolo.

La corteccia frontale è in rapporto biunivoco con tutte le aree sensitivo-sensoriali retrorolandiche: l'area motoria primaria con l'area somatosensoriale primaria, l'area premotoria e l'area 8 con le aree sensoriali associative di primo ordine e le aree prefrontali con le aree sensoriali associative di ordine più elevato.

Più precisamente, nella corteccia oculomotoria sono individuabili due zone, posteriore ed anteriore, dove si concentrano le afferenze provenienti rispettivamente dalle aree associative visive e da quelle uditive e paralimbiche. Le aree eteromodali prefrontali hanno reciproche connessioni con la corteccia eteromodale parietale posteriore, con il giro cingolato e la zona orbitaria, con le aree sensoriali unimodali e con la corteccia premotoria. Le aree paralimbiche frontali sono a loro volta connesse con le aree limbiche, in particolare con l'amigdala. La corteccia mediale, quella dorsolaterale e l'orbitomediale sono connesse preferenzialmente con la corteccia del giro cingolato; la corteccia ventrolaterale e quella orbitolaterale con la corteccia del polo temporale e dell'insula anteriore.

Nell'ambito delle aree prefrontali, le afferenze somestesiche (proprioceptive) si concentrano nella corteccia mediale e sulla parte dorsale della corteccia laterale, le afferenze uditive affluiscono al terzo anteriore della corteccia laterale mentre le afferenze visive si concentrano sulla porzione ventrale della corteccia laterale. Afferenze olfattorie dirette, provenienti dall'area entorinale laterale (prorinale), arrivano solo alle aree orbitarie posterolaterali, quelle indirette attraversano il tratto olfattorio, il talamo e l'amigdala.

CONNESSIONI CORTICO-SOTTOCORTICALI

CON L'AMIGDALA, che proietta direttamente alla corteccia orbitaria posteriore e, attraverso il nucleo dorso-mediale del talamo, a gran parte della corteccia prefrontale.

CON IL NUCLEO MAGNOCELLULARE BASALE, che è costituito dal nucleo mediale del setto, dal vicino nucleo della banda diagonale e dal nucleo basale di Meynert della sostanza innominata. Questo nucleo è in rapporto con la corteccia prefrontale

direttamente o tramite il nucleo dorsomediale del talamo; in particolare il nucleo basale di Meynert riceve afferenze della corteccia prefrontale orbitaria.

CON L'IPOTALAMO: le aree orbitarie posteriori sono connesse con la regione preottica mentre le aree dorsolaterali con la regione ipotalamica posteriore. Le afferenze dal lobo frontale all'ipotalamo sono ritenute essere preminenti per importanza rispetto a quelle provenienti dagli altri lobi, quindi le aree frontali sembrerebbero essere più attivamente impegnate nel controllo delle funzioni vegetative.

CON IL TALAMO: la corteccia prefrontale ha un rapporto esclusivo con il nucleo dorsomediale del talamo. La parte mediale (o magnocellulare) di questo nucleo proietta alle aree orbitarie e mediali, la parte intermedia (o parvicellulare) proietta alle aree laterali, la parte laterale (o paralamellare) all'area 8. Le stesse aree che ricevono afferenze dal nucleo vi inviano efferenze, in parte contralaterali.

Connessioni, non esclusive, sono state dimostrate per il nucleo ventroanteriore ed il pulvinar mediale con corrispondenze topografiche simili a quelle del nucleo dorsomediale. Questi due nuclei sono stazioni intermedie di circuiti cortico-sottocorticali che si esamineranno in seguito.

Per quanto riguarda i nuclei intralaminari, la corteccia premotoria e quella prefrontale hanno connessioni, in parte bilaterali, con tali strutture così importanti per i fenomeni di vigilanza e di attenzione: gli anteriori (centrale mediale, paracentrale e centrale laterale) con le aree prefrontali ed il giro del cingolo, per la vigilanza; i posteriori (centromediano e parafascicolare) con le aree prefrontali mediali e laterali, l'area oculomotoria e quella premotoria, per l'attenzione.

CON IL NUCLEO SUBTALAMICO, che costituisce una stazione della via indiretta dei circuiti prefrontali cortico-sottocorticali esaminati in seguito.

CON IL CLAUSTRO, che proietta a quasi tutta la corteccia, compresa quella frontale.

CON IL CAUDATO, che è la stazione subcorticale di partenza dei primi due circuiti prefrontali cortico-sottocorticali.

CON IL PALLIDO: il pallido interno è tappa diretta dei circuiti prefrontali cortico-sottocorticali mentre il pallido esterno di quella indiretta.

CON LA SOSTANZA NERA: afferenze dopaminergiche al lobo frontale provengono dal terzo medio della sostanza nera compatta, che invia fibre principalmente alla corteccia orbitomediale ed al giro del cingolo: le terminazioni dopaminergiche sono massime nella corteccia mediale, minori in quella orbitaria e scarse in quella laterale. La sostanza nera reticolare, come si vedrà più avanti, è una stazione di circuiti cortico-sottocorticali che originano dalla corteccia prefrontale.

CON IL TEGMENTO MESENCEFALICO VENTRALE, che si connette preferenzialmente con la corteccia prefrontale dorsolaterale.

CON I NUCLEI DEL RAFFA PONTINI E MESENCEFALICI, IL LOCUS COERULEUS: queste strutture proiettano a tutta la corteccia, compresa quella frontale. In particolare, la corteccia prefrontale sembra connettersi preferibilmente con i tre quinti del nucleo dorsale del rafe. I nuclei del rafe ed il locus coeruleus, che proiettano in modo diffuso, sono controllati principalmente dalle aree prefrontali.

CON IL COLLICULO SUPERIORE, che è connesso con le aree oculomotoria e premotoria con i suoi strati superficiali, mentre è connessa con le aree 6, 9 e 46 con i suoi strati medi e profondi. Fries ipotizza che il collicolo superiore e le aree frontali connesse controllino la coordinazione motoria di occhi, testa ed arto superiore per stimolo visivo o uditivo e somestesico.

CIRCUITI FRONTO-SOTTOCORTICALI

- Il primo tipo di circuiti cortico-sottocorticali coinvolge largamente i gangli della base. Alexander, De Long e Strick [1986] individuarono, sia nei ratti che nelle scimmie, cinque circuiti cortico-sottocorticali paralleli e distinti: uno implicato nella funzione motoria, uno nella funzione oculomotoria, un altro nelle funzioni esecutive, e due deputati alle funzioni emozionali e motivazionali. Il concetto dei circuiti cortico-sottocorticali è stato, infine, esteso anche nell'uomo: Cummings [1993] e, recentemente, Pugh e Lipsitz [2002] e Tekin e Cummings [2002] hanno affermato che il funzionamento normale di tali circuiti media l'attività motoria, la cognizione e l'emozione dell'uomo.

La comprensione dei circuiti fronto-sottocorticali costituiti dalla corteccia prefrontale, dai gangli della base e dalle loro proiezioni al talamo permette di interpretare i disturbi motori, esecutivi, motivazionali e di personalità che si

possono osservare in caso di danno ad una delle strutture corticali o sottocorticali coinvolte. Secondo questo modello, infatti, lesioni prefrontali e sottocorticali possono generare quadri sindromici simili.

Ognuno dei circuiti fronto-sottocorticali ha origine da una specifica zona dell'area frontale e proietta ad una altrettanto specifica zona delle strutture sottocorticali (nucleo caudato, putamen, globo pallido, sostanza nera e talamo). Sebbene, in questo senso, i circuiti siano "chiusi" tra loro, essi sono d'altronde costituiti in maniera analoga, in quanto tutti originano dalla corteccia prefrontale e qui ritornano, dopo aver connesso in successione ordinata le strutture sottocorticali: prima nucleo caudato e putamen (che costituiscono lo striato dorsale, o neostriato, da alcuni definito striato per antonomasia), poi globo pallido e sostanza nera ed infine il talamo; dal talamo poi partono le proiezioni eccitatorie talamocorticali che chiudono il circuito nella corteccia prefrontale. Tuttavia, l'attività di ogni circuito non si esaurisce nel flusso riverberante di attivazioni, ma è influenzata dalle connessioni con le altre strutture corticali e con gli altri circuiti fronto-sottocorticali; in questo senso, è bene sottolineare che tali circuiti sono anche "aperti", perché interagiscono con altre aree corticali e strutture sottocorticali.

La prima parte dei circuiti fronto-sottocorticali consiste nelle connessioni tra corteccia frontale e sostanza nera, che possono seguire una via diretta ed una indiretta. La via indiretta ha origine dalla corteccia prefrontale, passa attraverso caudato e putamen e raggiunge il segmento esterno del globo pallido, poi il nucleo subtalamico e quindi ritorna al segmento interno del globo pallido ed alla sostanza nera. La via diretta, invece, si proietta direttamente al segmento interno del globo pallido ed alla sostanza nera. Successivamente, dal globo pallido interno e dalla sostanza nera entrambe le vie raggiungono il talamo e ne modulano l'attività, ma con un effetto opposto. L'attivazione della via indiretta rafforza l'inibizione basale dei neuroni talamici e quindi riduce il flusso delle proiezioni talamocorticali eccitatorie mentre quella della via diretta disinibisce il talamo e determina una maggiore attivazione della corteccia. Per questo motivo, le disfunzioni del circuito indiretto (inibitorio) o del circuito diretto (eccitatorio) causano effetti opposti sull'attività del talamo.

I circuiti fronto-sottocorticali ben identificati sono cinque: il circuito motorio, quello oculomotorio, quello prefrontale dorsolaterale, quello prefrontale orbitario e quello del giro cingolato anteriore [Tekin e Cummings 2002].

- Il circuito motorio fronto-striato-talamo-corticale ha origine dalle aree: motoria supplementare, premotoria (BA 6), motoria primaria (BA 4) e somatosensoriale (BA 3, 2, 1). È sempre stato noto che la corteccia motoria primaria controlla l'esecuzione di movimenti semplici di singole articolazioni mentre la stimolazione delle aree premotorie evoca movimenti complessi che coinvolgono più articolazioni. Le ricerche moderne con le tecniche neurofunzionali hanno mostrato che le aree motorie e premotorie sono coinvolte nella selezione, nella preparazione, nella programmazione e nella esecuzione dei movimenti volontari. Fanno parte di questo circuito le connessioni dopaminergiche tra sostanza nera e putamen, alterate nella Malattia di Parkinson (via nigro-striatale).
- Il circuito oculomotorio ha origine nei campi oculari frontali (BA 8) ed è implicato nel controllo dei movimenti oculari saccadici che dirigono con rapidità lo sguardo verso un bersaglio percepito nella periferia del campo visivo. Questa regione sarebbe coinvolta nella pianificazione delle saccadi, determinando l'inibizione dello spostamento automatico dello sguardo verso stimoli non rilevanti e l'innescio dei movimenti oculari intenzionali.
- Il circuito prefrontale dorsolaterale origina nelle aree prefrontali dorsolaterali (BA 9, 10) per poi dirigersi, tramite la via diretta ed indiretta, ai nuclei talamici ventroanteriore e dorsomediale (parte parvicellulare), che a loro volta proiettano alle aree d'origine della corteccia prefrontale dorsolaterale, chiudendo il circuito. Tale circuito è fortemente e reciprocamente interconnesso con altre aree frontali e parietali. Le principali connessioni afferenti "aperte" del circuito prefrontale dorsolaterale provengono dall'area BA 46 e 47 (lobulo parietale superiore), mentre contributi minori provengono dal nucleo talamico parafascicolare, dalla parte compatta della sostanza nera e dai nuclei del rafe dorsale e del tegmento mesencefalico che influenzano l'attività del circuito attraverso la modulazione serotoninergica e noradrenergica. Le principali vie efferenti del circuito sono invece dirette dai nuclei talamici ventroanteriore e dorsomediale alle aree BA 8 e 46.
- Il circuito prefrontale dorsolaterale svolge un ruolo critico nell'organizzazione temporale del comportamento esecutivo. Nel caso

sia richiesta una prestazione, tanto più se nuova e non routinaria, il tale circuito avvia processi di:

- ✓ analisi, organizzazione sequenziale e memorizzazione a breve termine delle informazioni rilevanti per lo svolgimento della prestazione;
- ✓ elaborazione di programmi esecutivi in relazione a specifiche contingenze;
- ✓ controllo delle risposte comportamentali e valutazione della loro efficacia;
- ✓ adattamento (flessibilità) della prestazione ai cambiamenti dell'ambiente.

Pertanto il circuito prefrontale dorsolaterale presiede soprattutto alle funzioni esecutive, oltre che ad altri processi cognitivi come l'attenzione e la memoria, il linguaggio, le abilità visuospatiali e le funzioni esecutive.

- Il circuito orbitofrontale è costituito da una divisione laterale, che ha origine dai giri orbitali laterali (BA 10 e parti rostrali delle aree BA 11, 12 e 47), e da una mediale, che ha origine nel giro retto e nel giro orbitale mediale (parte caudale delle aree BA 11 e 12). Nell'ambito di questo circuito il pallido interno e la sostanza nera reticolare proiettano ai nuclei talamici ventroanteriore e dorsolaterale (parte magnocellulare), che a loro volta proiettano indietro alla corteccia orbitaria. Il circuito orbitofrontale laterale è connesso con il circuito prefrontale dorsolaterale e riceve afferenze dalla corteccia temporale dall'insula, relative a varie modalità sensoriali (uditive, visive e del gusto); grazie a queste connessioni, tale parte del circuito orbitofrontale è probabilmente implicata nella manipolazione e nell'integrazione delle informazioni sensoriali provenienti dall'ambiente esterno. La divisione mediale, invece, riceve informazioni dall'ambiente "interno", viste le sue forti connessioni con la corteccia cingolata anteriore e le afferenze dalle strutture sottocorticali e mesencefaliche connesse con la gratificazione ed il piacere [Salzano 2003]. Ulteriori studi hanno sottolineato che la presenza di connessioni reciproche della parte mediale del circuito orbitofrontale con l'amigdala e le altre strutture limbiche permette di definire due veri e propri circuiti limbici "chiusi" coinvolti nella regolazione del comportamento emotivo [Drevets 2001]: le proiezioni dopaminergiche mesocorticali e mesolimbiche. Ricordiamo,

infatti, che l'amigdala è una struttura sottocorticale implicata nella mediazione di risposte emozionali, nella memoria di informazioni emotivamente rilevanti ed anche nel riconoscimento delle espressioni facciali delle emozioni.

Il circuito orbitofrontale svolge un'importante funzione di regolazione dell'attività motoria, dei processi cognitivi e delle spinte istintuali, presiede ai comportamenti sociali e controlla l'interferenza degli stimoli provenienti dall'ambiente esterno o interno dell'organismo. Mentre la corteccia prefrontale dorsolaterale appare più importante per la formulazione dei progetti e la scelta delle strategie idonee per attuarli, quella orbitaria provvede ad inibire sia gli stimoli meno appropriati in relazione all'obiettivo da raggiungere sia l'attività motoria, i pensieri e le spinte istintuali non utili allo svolgimento di un progetto od al mantenimento di un comportamento adeguato (in modo che le informazioni emozionali vengano integrate in risposte comportamentali congrue ad un dato contesto).

- Il circuito del giro cingolato anteriore ha origine nella corteccia cingolata anteriore (BA 24), a sua volta suddivisa in tre sottoregioni con funzioni diverse: quella rostrale (anteriore) coinvolta nell'emozione, quella dorsale coinvolta nella cognizione e d infine quella caudale (posteriore) implicata nel controllo motorio [Yücel et al. 2003]. Nell'ambito di questo circuito, dal pallido e dalla sostanza nera partono fibre per il nucleo talamico dorsomediale (parte magnocellulare), da cui originano fibre dirette alla corteccia cingolata anteriore. La regione rostrale, con funzione affettiva, ha connessioni reciproche con la corteccia orbitofrontale (soprattutto con l'area BA 12) e con l'amigdala; questa regione regola funzioni endocrine ed autonome ma è coinvolta anche nell'apprendimento emozionale condizionato, nella valutazione di contenuti motivazionali e nella capacità di assegnare il valore emotivo a stimoli interni ed esterni. La regione dorsale, cognitiva, ha estese connessioni reciproche con altre aree frontali e temporali e specialmente con la corteccia prefrontale dorsolaterale e con l'ippocampo; tale regione sarebbe coinvolta in particolar modo nei processi di selezione delle risposte e nell'attenzione. La regione caudale, motoria, ha estese connessioni con le regioni motorie primaria

e supplementare e con le aree parietali, giocando un ruolo importante nelle funzioni di pianificazione del movimento [*ibidem*].

Il circuito del giro cingolato anteriore, per le sue connessioni da un lato con la corteccia orbitaria e con le aree limbiche (da cui si ricevono informazioni sullo stato dell'ambiente esterno ed interno) e dall'altro con il sistema dopaminergico mesencefalico (deputato alla modulazione dei comportamenti motivati), svolge l'importante ruolo di integrare le componenti cognitive ed emozionali degli stimoli con i meccanismi motivazionali. Secondo Mesulam, dalla corteccia cingolata avrebbe origine l'attenzione selettiva motivazionale, che stabilisce la priorità fra gli stimoli endogeni. Secondo Heilman et al., il giro cingolato anteriore è correlato al controllo degli impulsi viscerali, alla motivazione ed alla modulazione comportamentale nelle interazioni psicosociali.

- Il secondo tipo di circuito cortico-sottocorticale, probabilmente coinvolto nella mediazione delle funzioni esecutive, riguarda le connessioni reciproche tra la corteccia laterale ed il cervelletto [Schmahmann 1997]. La corteccia laterale, ed in particolare la parte dorsolaterale, è connessa al cervelletto e da esso riceve efferenze che chiudono il circuito. Secondo gli studi classici, il cervelletto è coinvolto nel controllo dell'esecuzione degli atti motori, ma negli anni recenti si sono accumulate evidenze che suggeriscono come il cervelletto possa partecipare anche alle funzioni esecutive. Si tratta di un campo di studi di recente sviluppo, ma al momento attuale sembra possibile concludere che il ruolo del cervelletto nelle funzioni esecutive sia ristretto ai compiti in cui è richiesto un rapido cambio di strategie di comportamento (set-shifting) [Heyder, Suchan e Daum 2004]. Se il circuito fronto-sottocorticale dorsolaterale sembra coinvolto nell'iniziare, nell'eseguire in sequenza o nell'inibire una serie di comportamenti od azioni, il circuito cortico-cerebellare sembra svolgere un ruolo quando queste attività devono essere ottimizzate, acquisite e svolte in tempi rapidi [Passingham 1995].

Le divisioni funzionali del lobo frontale: una visione d'insieme

Le connessioni delle aree corticali del lobo frontale con le altre regioni del cervello pongono lo stesso lobo frontale al centro di molte attività superiori del cervello umano.

- La corteccia prefrontale laterale rappresenta il principale substrato neurale di gran parte dei cosiddetti processi esecutivi (ad esempio: pianificazione, comportamento strategico, astrazione e flessibilità cognitiva) e della capacità di mantenere attiva e di utilizzare una rappresentazione cosciente del compito in funzione della quale pianificare e valutare il proprio comportamento. Il ruolo della corteccia prefrontale laterale nei processi di memoria di lavoro e di controllo esecutivo sulle funzioni strumentali (linguaggio, abilità visuo-spaziali e riconoscimento percettivo) è ormai riconosciuto.

L'abilità di mantenere attive le rappresentazioni necessarie allo svolgimento di qualunque prova è da inquadrare nell'ambito della memoria di lavoro (working memory, wm). Sebbene i processi di wm siano notevolmente complessi e coinvolgano strutture corticali sia frontali che posteriori, alcuni autori ritengono che la wm rappresenti la funzione cruciale della corteccia laterale [Fuster 1990; Goldman-Rakic 1990]. La wm sembra implicata anche in funzioni cognitive superiori quali la pianificazione [Koechlin et al. 2000] ed i processi decisionali (decision making) [Bechara 2004]. Vi sono corpose evidenze neurofunzionali che attestano come l'emisfero destro sia soprattutto attivato da compiti spaziali mentre il sinistro da compiti verbali [Smith e Jonides 1999]. Ciò è naturalmente in linea con il quadro generale delle differenze interemisferiche, incentrate sulla dicotomia spaziale-verbale. Più interessante, ma ancora controverso, è il tipo di specializzazione che potrebbe caratterizzare le diverse aree della regione prefrontale laterale all'interno di uno stesso emisfero. È bene ricordare che sulla faccia laterale delle aree prefrontali sono presenti tre grosse circonvoluzioni (frontale superiore, media ed inferiore), nelle quali sono state individuate diverse aree citoarchitettoniche. Le tre circonvoluzioni sono tutte connesse alle strutture sottocorticali, ma ciascuna di essa presenta connessioni cortico-corticali diverse, il che costituisce il presupposto anatomico per una differenziazione funzionale. Una grossolana distinzione può essere tracciata distinguendo i giri

frontali superiore e medio, che ne occupano la parte superiore e costituiscono la regione prefrontale dorsolaterale propriamente detta (includendo, in particolare, le BA 46 e 9), ed il giro frontale inferiore, che costituisce la regione prefrontale ventrolaterale (che comprende le BA 44, 45 e 47). Molti studi neurofunzionali hanno dimostrato che queste due regioni siano specializzate in funzioni diverse, ma non si è raggiunto un accordo generale sull'interpretazione teorica di queste osservazioni.

È stato ipotizzato che le aree prefrontali laterali implicate nella wm siano anche coinvolte in processi di controllo attenzionale sul compito che un soggetto esegue in un dato momento, modulando l'attività delle aree corticali posteriori parietali.

- La regione orbitaria della corteccia prefrontale avrebbe, invece, un ruolo specifico nel controllo dei comportamenti finalizzati all'acquisizione di rinforzi e gratificazioni. Studi neurofunzionali hanno dimostrato che le due divisioni, mediale e laterale, della corteccia orbitofrontale sono coinvolte in aspetti diversi dei processi decisionali (decision making): la divisione mediale sembra essere implicata nel mantenere in memoria l'associazione tra uno stimolo familiare ed una risposta gratificante, mentre quella laterale avrebbe un ruolo specifico nel sopprimere una vecchia risposta comportamentale, prima seguita da rinforzo, per sostituirla con una nuova risposta appropriata al contesto attuale, e quindi con maggiori possibilità di gratificazione. Inoltre, per quanto riguarda la divisione mediale, essa è maggiormente attiva quando il compito sperimentale prevede che il soggetto debba operare una scelta e fornire una risposta corretta avendo poche informazioni esterne e poche istruzioni: i soggetti devono pertanto prendere una decisione basandosi sulla sensazione che l'alternativa scelta è la risposta giusta (feeling of rightness), piuttosto che su una valutazione razionale e consapevole dell'esattezza della scelta.

La funzione di controllo inibitorio da parte della divisione laterale della corteccia orbitofrontale è stata dimostrata in particolari compiti di wm (Delayed Non-Matching to Sample), in cui ai soggetti è presentato uno stimolo-campione e, dopo un certo intervallo, si mostrano due stimoli, di cui uno uguale e l'altro diverso dal precedente. Ai soggetti si chiede quale dei due sia lo stimolo nuovo. In questa prova è richiesto di inibire la tendenza automatica a scegliere lo stimolo familiare [Elliott e Dolan 1999]. Una funzione specifica di integrazione tra decisione ed emozioni sembra, invece,

essere svolta dalla porzione caudale e posteriore della divisione laterale della corteccia orbitofrontale. Attivazioni specifiche di questa regione si osserverebbero in condizioni in cui i soggetti devono prendere delle decisioni rischiose. Tali dati sarebbero sostenuti da evidenze anatomo-cliniche che indicano strette connessioni tra le aree posteriori e caudali orbitofrontali ad alcune strutture, come l'amigdala, il polo temporale e l'insula, coinvolte nella elaborazione degli stati emozionali.

- Per quanto riguarda la regione prefrontale mediale, recenti studi PET e RMf hanno consentito di specificare il suo ruolo nei processi cognitivi e comportamentali, in particolare riguardante la rilevazione di errori e la risoluzione di conflitti tra informazioni divergenti [Paus 2001]. Una serie di studi neurofunzionali, in cui è stato utilizzato un compito che richiede ai soggetti di inibire un'attività interferente, ha dimostrato che un'attivazione del cingolo è legata alla presenza di informazioni contrastanti, più che alla rilevazione degli errori, soprattutto quando il soggetto si trova inaspettatamente davanti ad una qualunque situazione conflittuale. Questa struttura svolgerebbe una funzione di valutazione in tempo reale della situazione di conflitto, indicando la necessità di coinvolgere altre strutture, quali la corteccia prefrontale dorsolaterale e quella parietale inferiore, per attivare adeguate strategie di risposta. Alcuni studi di RMf suggerirebbero che mentre la corteccia prefrontale dorsolaterale si attivi precocemente in compiti di interferenza, il cingolo anteriore sarebbe coinvolto solo successivamente, poco prima della selezione della risposta [*ibidem*]. Considerati insieme, tali dati dimostrano che, se da un lato la presenza di un conflitto richiede specificamente il contributo del cingolo anteriore, dall'altro lato la risoluzione del conflitto dipenderebbe da una complessa interazione di tale struttura con altre regioni corticali, sia prefrontali che posteriori.

Le connessioni che uniscono la corteccia prefrontale ai nuclei della base sono unidirezionali, e perciò il feedback che la corteccia riceve non è diretto e le informazioni che vi ritornano subiscono tutta una serie di complesse trasformazioni.

Il processo d'integrazione corticale avviene nella corteccia prefrontale, verosimilmente attraverso circuiti neuronali locali. Nonostante molte aree neocorticali inviino proiezioni ai nuclei della base, l'output sottocorticale

proveniente da questi circuiti arriva quasi esclusivamente alla corteccia prefrontale (attraverso le vie talamo-corticali): si comprende peraltro come alterazioni di questi nuclei interferiscano selettivamente sulle funzioni frontali.

Inoltre queste stesse aree corticali che proiettano allo striato inviano proiezioni intracorticali anche alla corteccia prefrontale, che così può confrontare queste informazioni con quelle analoghe trasformate nei nuclei della base, utilizzandone per una migliore messa a punto delle decisioni esecutive.

Le informazioni che viaggiano lungo questi circuiti, provenienti da diverse regioni della corteccia prefrontale, rimangono rigidamente separate a livello dei nuclei della base e del talamo. Tuttavia, anche se l'evidenza istochimica mostra una segregazione anatomica di questi circuiti, esiste un'integrazione neuronale tra le diverse funzioni mediate da questi tre circuiti prefronto-sottocorticali.

Nodi di convergenza fra questi circuiti paralleli possono essere individuati:

- nella parte compatta della sostanza nera, che proietta a tutti i circuiti;
- nell'amigdala, che ha connessioni con entrambi i circuiti prefrontale orbitario e del giro cingolato anteriore;
- nell'area BA 10, che condivide l'origine di due circuiti.

Attraverso questi siti di convergenza tra circuiti paralleli si realizza un'integrazione tra gli aspetti cognitivi ed emozionali delle diverse funzioni frontali, che permette alla nostra coscienza di avere un'esperienza unitaria dei nostri pensieri e delle azioni da svolgere.

Come vedremo successivamente, lesioni circoscritte alle tre regioni corticali prefrontali (dorsolaterale, orbitario e del giro cingolato anteriore), alle loro efferenze ed afferenze od a qualsiasi punto dei tre circuiti determinano altrettanti sindromi prefrontali tra loro distinte, costituite da eterogenei disturbi cognitivi, comportamentali ed emozionali. Naturalmente la maggior parte delle lesioni del lobo frontale danneggia siti anatomici diversi, e quindi è frequente incontrare pazienti con associazioni diverse di sintomi appartenenti ad una o più di queste sindromi. Tuttavia, volendo ipersemplificare, può essere utile riconoscere che lesioni del circuito prefrontale dorsolaterale ingenerano una sindrome disesecutiva, quelle del circuito prefrontale orbitario una sindrome comportamentale di tipo disinibitorio ed infine lesioni del circuito prefrontale del cingolato anteriore disturbi motivazionali.

SCHEMI

IL TRAUMA CRANICO

EPIDEMIOLOGIA

Si calcola che ogni anno l'incidenza del trauma cranico nei Paesi occidentali sia di 1400-2000 casi/100000 abitanti ed i ricoveri conseguenti ammontino a 200-500 casi/100000 abitanti/anno. Negli Stati Uniti Kalsbeek segnala un'incidenza di 3900 casi di trauma cranico/100000 abitanti/anno, valore che scende a 200/100000 se si considerano solamente i pazienti che vengono ospedalizzati.

Secondo uno studio della Società Italiana di Neurochirurgica, l'incidenza italiana dei traumi cranici, in base ai dati dei ricoveri ospedalieri, è di 300-400 casi/100000 abitanti/anno, in linea con quanto rilevato dall'ISTAT già un decennio prima, nel 1986 (300/100000/anno). L'incidenza dei traumi cranici in Italia è tra le più alte di quelle dei Paesi industrializzati, con una mortalità di 10/100000 abitanti/anno.

I traumi cranici vengono suddivisi in minori, moderati e gravi in base alla Glasgow Coma Scale (GCS) di presentazione, che rappresenta la scala clinica più diffusa per la valutazione della gravità del trauma cranico. Tale scala ha di per sé un significato prognostico e si calcola valutando l'apertura degli occhi, la risposta verbale e la risposta motoria del paziente; il punteggio totale può variare da 3 a 15: in caso di punteggio ≤ 8 il trauma è considerato grave, tra 9 e 12 medio e se ≥ 12 lieve. Con tale suddivisione si osserva come il 90% dei traumi osservati rivesta caratteristiche di trauma minore, il 6-8% moderato ed il 2-4% grave.

Le cause principali di trauma cranico sono, in ordine decrescente, incidenti stradali (60%), cadute accidentali (25%) ed atti violenti (2%). Nei Paesi anglosassoni questi ultimi sono presenti nel 20% dei casi. Anche secondo lo studio epidemiologico condotto dall'European Brain Injury Society nel biennio '89-'90 e quello condotto da Servadei et al. l'incidente stradale è la causa di trauma cranico nella maggior parte dei casi. Il trauma cranico è responsabile del 50% di tutte le morti traumatiche e del 2% di tutti i decessi. Più elevata è l'incidenza tra i giovani, soprattutto maschi (in quanto più frequentemente risultano guidatori dei veicoli interessati da incidenti stradali), con un picco tra i 15 ed i 30 anni. La fine della primavera e l'estate rappresentano i periodi annuali in cui avvengono più traumi cranici, mentre il venerdì ed il sabato sono i giorni della settimana a più alta incidenza; il 35% degli incidenti stradali si verifica in otto province italiane: Roma, Milano, Firenze, Torino, Forlì-Cesena, Brescia, Bologna e Genova.

Negli Stati Uniti i traumi cranici costituiscono la terza causa di morte nella popolazione generale e la principale nelle persone di età inferiore ai 38 anni. In Europa la mortalità varia da 9 a 20 decessi/100000 abitanti/anno: in Gran Bretagna i traumi cranici rappresentano l'1% di tutte le cause di morte, ed il 25% dei decessi per trauma; in Italia, secondo i dati ISTAT relativi al 1986, l'incidenza della mortalità per traumi cranici sulla popolazione generale si attesta a 25/100000 abitanti/anno ed il trauma cranico rappresenta la prima causa di morte nella fascia d'età tra i 15 ed i 25 anni.

La mortalità per trauma cranico cresce con l'aumentare dell'età, e tende ad essere diversa in relazione alla gravità del trauma, dimostrandosi superiore nei traumi gravi rispetto a quelli medio-lievi. Il mancato uso di cinture di sicurezza e del casco e l'intossicazione alcolica al momento dell'incidente sono risultati fattori contribuenti al trauma cranico.

Si stima inoltre che oltre il 50% dei pazienti con trauma cranico presenti lesioni traumatiche associate e ciò contribuisce a creare costi sociali molto elevati, riducibili solo con severe misure di prevenzione.

La maggior parte degli studi sugli esiti dei traumi cranici si basano sulla Glasgow Outcome Scale (GOS) che prevede cinque possibilità, dall'exitus al completo recupero funzionale, passando attraverso gli stadi intermedi dello stato vegetativo persistente e quelli di disabilità più o meno gravi.

Secondo le statistiche dell'Ohio Head Injury Association a seguito di un trauma cranico grave l'85% dei soggetti muore, e chi sopravvive, presenta notevoli disabilità; se la gravità del trauma cranico è moderata il 7% dei pazienti non riesce a sopravvivere, il 21% sopravvive con gravi disabilità, il 42% con esiti di media entità, il 31% con lieve o nessuna conseguenza apparente; a seguito, invece, di trauma cranico lieve solo il 10% delle vittime presenta delle sequele e disabilità significative, mentre il 90% riporta lieve (o nessuna) apparente conseguenza. L'indagine di Defanti riporta dei valori meno drammatici: i pazienti sopravvissuti a gravi traumi cranici hanno un buon recupero o mostrano moderata disabilità nel 40% dei casi, riportano gravi deficit neurologici nel 10% dei casi (evolvendo in stato vegetativo solo nel 2% circa dei casi), mentre il 48% vanno incontro ad exitus. In due studi dove prevalgono i traumi cranici lievi si sono ottenuti risultati di buon recupero del 69% e nel 96% dei casi, rispettivamente.

Al di là della variabilità di questi dati, si consideri però che anche i soggetti con apparente buon recupero, a distanza di tempo, lamentano ancora disturbi cognitivi, emozionali e comportamentali, alla base spesso di un'alterata capacità di integrazione psicosociale e lavorativa.

EZIOPATOGENESI

I lobi frontali e/o le loro connessioni con il resto dell'encefalo risultano spesso e gravemente lesionati a seguito di trauma cranico. Quest'eventualità è favorita sia dalla posizione in cui si trovano tali strutture, sia dal meccanismo lesionale che interviene durante il trauma. I lobi frontali, infatti, indipendentemente dalla sede di impatto, sono soggetti a contusioni, in particolare nelle zone polari ed inferiori che possono andare ad urtare contro le protuberanze ossee della base cranica.

Pudenz e Sheldom hanno sottoposto alcune scimmie a trauma cranico utilizzando la tecnica del "lucite calvarium" (che consente l'osservazione del cervello attraverso un'apertura del cranio): è stato evidenziato che, quando erano presenti forze decelerative, il trauma cranico risultava di tre componenti, ovvero un colpo diretto sulla testa, un evento di contraccolpo ed un movimento rotazionale che stirava e strappava le fibre del tronco cerebrale (determinando la comparsa di lesioni intorno alla superficie orbitale dei lobi temporali frontali, dove il cervello entra in contatto con gli affilati contorni della fossa cranica anteriore e con le ali dello sfenoide, che separano le aree frontali e temporali). Quadri anatomopatologici post-traumatici analoghi sono stati osservati nell'uomo, già a partire dagli studi post-mortem di Courville (40 casi di trauma cranico in cui pazienti, deceduti poi per altra causa, erano inizialmente sopravvissuti al trauma), che evidenziarono una ben precisa tipologia lesionale a livello della superficie orbitaria dei lobi frontali, dei poli temporali e delle superfici infero-mediali del lobo temporale, in cui il danno si ritiene responsabile dell'amnesia post-traumatica.

La forza applicata può essere statica (compressione) per tempi di applicazione superiori a 200 ms (ad es. schiacciamento); o dinamica (impatto o impulso) per tempi di applicazione inferiori ai 200 ms (ad es. colpo diretto sul capo o movimento violento del capo). L'applicazione di una forza statica provoca in genere frattura cranica, con o senza affossamento osseo e/o fistola liquorale; di solito non determina, per grande che sia, perdita di coscienza, ma la comparsa di segni

neurologici focali dovuti a lesioni circoscritte. Al contrario, la forza dinamica, specie per effetto di meccanismi impulsivi, è frequentemente causa di disturbi della vigilanza fino al coma: il passaggio di onde di pressione attraverso entrambi gli emisferi cerebrali produrrebbe lesioni da urto e da contraccolpo al mesencefalo, recidendo e strappando le fibre nervose. L'impatto, per una forza applicata direttamente sul capo, produce sia fenomeni di contatto (che sono i principali responsabili delle lesioni focali), sia fenomeni legati alle forze inerziali dell'encefalo (che danno luogo ad effetti focali e diffusi). L'impatto produce quindi danni da lesione diretta, da propagazione di onde d'urto (shock wave) e da trasformazione di energia cinetica in calore (fenomeni di contatto), nonché lesioni da meccanismi di accelerazione e decelerazioni (fenomeni inerziali). Quando la forza è applicata ad un'altra zona del corpo (ad es. il cosiddetto "colpo di frusta") non c'è impatto, bensì impulso che produce solo fenomeni legati alle forze inerziali. Tali meccanismi producono abnormi movimenti di traslazione e di rotazione, che provocano danni al tessuto nervoso dovuti ad effetti di compressione, trazione e strappamento in direzioni diverse. La traslazione si compie lungo una traiettoria lineare e determina lesioni da compressione locale o da sfregamento del parenchima sulle superfici ossee irregolari all'interno della teca cranica. La rotazione si compie su una traiettoria circolare e determina più spesso danni da tensione delle fibre nervose o slittamento reciproco di strutture adiacenti. Le due componenti del movimento, comunque, non sono separabili in patologia umana. Le forze inerziali determinano quindi lesioni diffuse, talora microscopiche, ad ogni livello cerebrale, indipendentemente dalla sede iniziale del danno. Va tenuto presente che i medesimi eventi meccanici possono anche determinare danni vascolari (da strappamento di vasi), più spesso a livello di strutture situate in vicinanza della linea mediana.

SCHEMI

ANATOMIA PATOLOGICA

Le lesioni encefaliche si possono dividere in: focali (dirette immediate, dirette ritardate ed indirette) e diffuse (dirette ed indirette).

- Le lesioni focali dirette immediate sono rappresentate da: contusione e lacero-contusione. La contusione (espressione della sofferenza neuronale e

microvascolare) si presenta come una zona di tessuto cerebrale ed edematoso, iperemico o necrotico-emorragico, eventualmente con lacerazione delle meningi associata.

- Le lesioni focali dirette ritardate sono invece: l'ematoma intracranico (epidurale, subdurale, intraparenchimale), l'emorragia subaracnoidea e l'edema focale.

L'ematoma epidurale è una raccolta di sangue tra il tavolato interno della teca cranica e la superficie esterna della dura madre e consegue, nella maggior parte dei casi, ad una rottura dell'arteria meningea media o dei suoi rami determinata da una frattura cranica temporo-parietale.

L'ematoma subdurale, frequentemente associato a focolai lacero-contusivi, è invece una raccolta di sangue nello spazio tra la superficie interna della dura madre e l'aracnoide dovuta alla rottura, per le forze di accelerazione/decelerazione provocate dal trauma, di vene tra la corteccia cerebrale ed i seni durali, o raramente ad una lacerazione dei seni venosi della dura madre.

L'ematoma intraparenchimale puro è raro nei traumi cranici; in genere questo tipo di stravaso ematico si produce in seno ad un focolaio lacero-contusivo.

L'emorragia subaracnoidea si verifica nello spazio tra la pia madre e l'aracnoide, dove il sangue si mescola al liquido cefalorachidiano.

L'edema focale consiste in un aumento del contenuto di acqua in un distretto del parenchima. In particolare, le lesioni traumatiche sono responsabili di un edema definito "vasogenico", provocato dal passaggio di fluidi negli spazi extracellulari per un'aumentata permeabilità dell'endotelio dei capillari encefalici. Un altro tipo di edema definito "citotossico" è caratterizzato da un aumento di volume delle cellule gliali e neuronali per un accumulo intracellulare di acqua ed è causato comunemente da condizioni di ipossia, che possono anche essere conseguenti ad un trauma cranico. Inoltre, nell'area encefalica lesa si verifica un'alterazione dei meccanismi di autoregolazione, cioè della capacità di mantenere un adeguato flusso ematico in relazione alle richieste metaboliche tissutali, con una vasodilatazione periferica e conseguente ipoperfusione del tessuto nervoso danneggiato: ne risulta un'acidosi tissutale che aumenta l'edema, incrementando così il danno encefalico.

- Lesioni focali indirette sono secondarie a compressione focale sul tessuto nervoso (che si realizza in caso di aumento circoscritto della pressione

intracranica dovuto ad edema, ematoma o erniazione cerebrale) o ad ischemia cerebrale (per perdita ematica locale e/o per compressione di vasi in presenza di ematoma, edema e/o focolai contusivi). Anche l'insorgenza di fenomeni infettivi ed il prodursi di un focolaio epilettogeno (che eventualmente può generalizzarsi) possono ritenersi eventi indiretti del trauma cranico.

- Le lesioni diffuse possono invece essere dirette (danno assonale diffuso) o indirette (edema cerebrale diffuso, danno cerebrale ipossico diffuso, ipertensione endocranica).

Il danno assonale diffuso consiste in un'assottomia primaria o secondaria post-traumatica. L'assottomia primaria si verifica in traumi cranici molto gravi dove un piccolo numero di assoni viene tagliato immediatamente al momento dell'evento traumatico. L'assottomia secondaria si verifica invece nella maggior parte dei casi, in genere nelle prime 24-48 ore dal trauma cranico: dapprima si produce una lesione delle membrane assionali a livello del nodo di Ranvier (dove si ripercuote principalmente la sollecitazione), secondaria a depolarizzazione assonale da deficit di permeabilità di membrana con passaggio incontrollato di ioni calcio, sodio e potassio; quindi si determina lisi dell'assolemma e degenerazione walleriana del tratto distale del neurite. Questa dissoluzione si evidenzia al nodo di Ranvier con un rigonfiamento dovuto all'accumulo dei componenti citoscheletrici e citoplasmatici. Il danno assonale diffuso, specie nei traumi cranici chiusi, interessa soprattutto le strutture cerebrali anteriori, funzionalmente collegate con le altre regioni cerebrali. La conseguenza funzionale è che gli scambi interneuronali, all'interno di ciascun emisfero, tra la corteccia ed i nuclei della base, e tra le diverse strutture dei due emisferi, si riducono in misura più o meno grave con conseguente proporzionale impoverimento qualitativo delle prestazioni, soprattutto cognitive, ma anche motorie. Il danno assonale diffuso ha sede caratteristica a livello delle strutture profonde: sostanza bianca parasagittale e del centro semiovale, corpo caloso, gangli della base e tronco encefalico [Adams et al. 1989]. Quando al trauma cranico segue il coma, questo può insorgere immediatamente in associazione al danno assonale diffuso, causa, peraltro tra le più frequenti, di gravi disabilità a lungo termine, come ad es. lo stato vegetativo persistente.

L'edema cerebrale diffuso comporta il rigonfiamento generalizzato del parenchima cerebrale per un eccessivo aumento delle componenti liquide, per i motivi descritti a proposito dell'edema focale.

Il danno ipossico diffuso può essere secondario a shock, vasospasmo ed effetti microvascolari locali, aumento della pressione intracranica, alterazioni ventilatorie neurogene o periferiche (ostruzioni delle vie aeree, trauma cranico, ecc.). L'ipossia attiva una sequenza di eventi enzimatici, simili a quelli che si verificano nel danno assonale diffuso, che provocano sofferenza e morte cellulare. Sembra che il danno ipossico diffuso si associ ad una prognosi più grave sul piano della ripresa dell'autonomia e su quello della qualità del reinserimento professionale.

L'ipertensione endocranica è dovuta all'aumento di volume dell'encefalo all'interno di un contenitore rigido quale il cranio. Se tale ipertensione si protrae troppo a lungo, può determinare danni irreversibili, correlati alla compressione esercitata sul parenchima e sui vasi con danno ipossico diffuso. Spesso un grave danno cerebrale traumatico determina a distanza di tempo una diminuzione volumetrica del parenchima; si determina così un'atrofia cerebrale, caratteristicamente dovuta perdita di sostanza bianca, prodotta dal danno assonale diretto e/o da quello ipossico. Lo spazio a disposizione del liquido cefalorachidiano pertanto aumenta: si determina allora un idrocefalo "ex vacuo", che si evidenzia neuroradiologicamente come un abnorme aumento delle dimensioni dei ventricoli e dei solchi della convessità.

SCHEMA

EVOLUZIONE CLINICA DOPO UN TRAUMA CRANICO

Le regioni frontali e temporali sono le più frequentemente danneggiate dopo un trauma cranico e dunque alcune sequele sono abbastanza caratteristiche. Tuttavia, in funzione del tipo e della meccanica del trauma, anche altre aree cerebrali possono essere lese; per questo motivo, i traumatizzati cranici non possono essere considerati come un gruppo del tutto omogeneo dal punto di vista cognitivo.

Sul piano clinico, quando un trauma cranico provoca significative lesioni cerebrali si verifica un periodo variabile di sospensione dello stato di coscienza (coma), di

variabile profondità. Per convenzione, una durata di almeno sei ore del coma ed un deficit profondo della responsività a stimoli ambientali e dolorosi definisce la condizione di “trauma cranico grave”, a cui si associa quasi invariabilmente la presenza di persistenti sequele neuropsicologiche. La durata ed il grado della perdita di coscienza sono fortemente correlati alla gravità del trauma.

Nei casi ad evoluzione sfavorevole (fino al 14% di tutti traumi gravi), dopo una prolungata perdita di coscienza, i pazienti aprono gli occhi ma entrano in quello che è stato definito “stato vegetativo persistente” (SVP) [Jennett e Plum 1972]. Secondo la definizione della Multi-Society Task Force sullo SVP [1994] esso viene descritto come uno stato di “veglia inconsapevole”: i pazienti hanno cicli sonno-veglia verificabili all’EEG e, durante gli stati di veglia, hanno gli occhi aperti ma sono del tutto inconsapevoli di sé e dell’ambiente circostante. Inoltre, essi non sono in grado di produrre risposte durature, riproducibili, finalizzate o volontarie a stimoli sensitivi o dolorosi e non hanno nessuna comprensione o produzione di linguaggio. Questi pazienti possono presentare movimenti afinalistici del tronco o degli arti e movimenti oculari casuali, ma non fissano alcun oggetto e non lo inseguono con lo sguardo. Tali pazienti possono permanere in questo stato per decenni, fino all’exitus. Lo stato vegetativo deve essere nettamente differenziato, da un lato, dal coma, in cui i pazienti hanno gli occhi sempre chiusi e sono privi sia di vigilanza sia di consapevolezza, e, dall’altro, dalla sindrome “locked-in”, in cui gli occhi sono aperti ed i movimenti non sono possibili a causa di una tetraplegia con paralisi completa degli ultimi nervi cranici dovuta a lesioni del tronco encefalico (che determinano l’interruzione delle fibre motorie discendenti, risparmiando la sostanza reticolare attivante tegmentale) ma in cui è possibile stabilire una comunicazione attraverso i movimenti degli occhi e delle palpebre. Apparentemente quindi questi ultimi pazienti possono sembrare non responsivi, ma in realtà sono vigili e coscienti.

Di recente è stato definito uno “stato di coscienza minima” [Giacino et al. 2002], che può rappresentare l’evoluzione di uno stato vegetativo oppure uno stato di transizione verso più alti livelli di coscienza. Lo stato di minima coscienza identifica una categoria di pazienti che non hanno ancora recuperato appieno la capacità di eseguire ordini semplici in modo costante e di dimostrare in modo certo di avere solida consapevolezza di sé e del mondo circostante, ma che sono comunque in grado di mostrare capacità di elaborare risposte semplici. Spesso in moto ritardato, incostante e facilmente esauribile per scomparsa precoce di fatica attentiva, questi pazienti riescono a seguire con lo sguardo una persona che entra nel loro raggio di

azione, oppure, se non hanno paralisi completa degli arti, possono mettersi a manipolare un oggetto, dimostrando di avere una pur vaga consapevolezza della sua forma e peso; questi pazienti tendono ad avere risposte più pronte quando interagiscono con persone note e significative sul piano affettivo, piuttosto che con gli operatori del team ospedaliero, per cui solo una valutazione attenta e ripetuta, in differenti momenti della giornata, permettere di riconoscere la presenza di uno stato di coscienza minima.

Nei casi favorevoli, alla risoluzione dello stato di coma, segue un periodo variabile (in genere di alcuni giorni) caratterizzato da una condizione di stato confusionale, con agitazione od inerzia. In questo periodo, il paziente presenta disorientamento spazio-temporale e non è in grado di ricordare gli eventi che si verificano nella vita quotidiana. Tale deficit cognitivo globale viene spesso definito come amnesia post-traumatica (APT) [Brock 1960], etichetta diagnostica non del tutto appropriata perché sottolinea solo un aspetto del quadro cognitivo complessivo. La durata dell'APT sembra rivestire un ruolo predittivo riguardo alla qualità del recupero, sia nei pazienti che hanno presentato un periodo di coma, sia per quelli che non hanno mostrato perdita di coscienza [Levin, Hamilton e Grossman 1990].

LA SINDROME PREFRONTALE

Pur essendo ormai diffuso nella pratica clinica il termine di “sindrome prefrontale”, la sua utilità d’impiego è limitata per diverse ragioni. In primo luogo, alcuni pazienti con danno prefrontale (in particolare quelli con danno focale) possono manifestare solo alcuni segni di questa sindrome e, d’altro canto, è abbastanza raro che si abbia una sintomatologia completa anche in caso di lesioni diffuse, che possono dar luogo più facilmente a sindromi prefrontali. In secondo luogo, alcuni pazienti con lesioni al di fuori della corteccia prefrontale possono manifestare una sintomatologia simile.

Il termine “sindrome prefrontale” raccoglie numerosi e diversi segni e sintomi:

- cognitivi:
 - disturbi attentivi: distraibilità e perdita del controllo inibitorio dell’interferenza, difficoltà di shift attentivo, flessibilità attentiva (per incapacità ad inibire la tendenza a risposte automatiche od impulsive), incapacità di attenzione divisa, faticabilità;
 - mnesici: limitazioni della working memory, deficit di memoria prospettica, presenza di confabulazioni;
 - gnosici: anosognosia (deficit di consapevolezza della propria malattia);
 - del linguaggio: verbosità espressiva con circonlocuzioni oppure riduzione della fluenza verbale, aprosodia espressiva (perdita selettiva dell'intonazione affettiva della voce, dell'espressione facciale e della gestualità, senza acinesia generalizzata) da lesione prefrontale destra;
 - del pensiero e delle funzioni esecutive: disorganizzazione noetica e tangenzialità, incapacità di categorizzare, tendenza alla concretezza ed incapacità di astrazione, perdita o riduzione dell’insight (capacità d’introspezione e di autoconsapevolezza), incapacità di pianificare programmi per il futuro (con perdita o riduzione della capacità di decidere e di saper valutare i rischi), difficoltà di eseguire compiti complessi, soprattutto nuovi e non routinari;
- emozionali:
 - disturbi dell'umore: depressione timica oppure euforia;
 - della reattività emozionale: labilità emotiva, dissociazione fra esperienza emotiva soggettiva e risposta emozionale, perdita o riduzione della comprensione di espressioni facciali ed emozionali, perdita o riduzione della produzione spontanea od intenzionale di espressioni emozionali;
- comportamentali:

- disturbi del comportamento motorio: mutismo acinetico (acinesia ed ipomimia facciale, per la marcata riduzione della frequenza e/o dell'ampiezza dei normali movimenti mimici spontanei o dei cosiddetti movimenti accessori) da lesioni mediali frontali bilaterali o ipotalamiche, apatia (mancanza di iniziativa) oppure iperattività, impersistenza motoria, perdita o riduzione del comportamento anticipatorio sia percettivo che motorio, comportamenti “stimolo-dipendenti” o “di utilizzazione” (ad es. lettura automatica ad alta voce di materiale stampato e di cartelli situati in vicinanza del paziente e la manipolazione inappropriata di oggetti);
- del comportamento motorio e cognitivo: tendenza alla perseverazione e presenza di stereotipie (per perdita o riduzione della capacità di controllare e valutare il feedback proveniente da determinate situazioni o di utilizzare informazioni esterne al fine di scegliere una risposta opportuna e per incapacità di rapportare i risultati di un'azione con le intenzioni originali);
- del comportamento sociale: disinibizione, mancanza di spontaneità e rigidità comportamentale, aggressività, risposta inappropriata alle situazioni sociali (per incapacità a concettualizzare le opzioni nel contesto sociale e/o per incapacità di agire in modo coerente pur conoscendo il comportamento appropriato).

Tuttavia nella nosografia classica la sindrome prefrontale è suddivisa in tre distinte sindromi: dorsolaterale o pseudodepressiva, orbitaria o pseudomaniacale e mediale.

SINDROME PREFRONTALE DORSOLATERALE

Pazienti con un danno localizzato nella corteccia prefrontale dorsolaterale mostrano:

- ridotta flessibilità cognitiva comportamentale;
- tendenza alla perseverazione, cioè il mantenimento inappropriato di uno schema di risposta anche dopo l'introduzione di un nuovo compito;
- riduzione della fluidità e dell'iniziativa verbale, anartria, anomia, agrammatismo;

- alterazione nella organizzazione temporale delle loro esperienze passate e dei ricordi recenti;
- scarsa concentrazione;
- disturbi dell'elaborazione dei gesti (aprassia degli arti).

Tali pazienti sono stati etichettati anche come “ pseudodepressi”, in quanto apatici, abulici, inerti, incapaci di programmare e di elaborare nuove linee di pensiero. Secondo Grafman et al., inoltre, lesioni dorsolaterali sinistre provocherebbero rabbia ed ostilità. Abruzzese et al. peraltro hanno riscontrato disturbi schizofrenici in caso di lesioni prefrontali dorsolaterali.

Pazienti di questo tipo presentano una sintomatologia disesecutiva: non hanno problemi nelle prestazioni abitudinarie e programmate, mentre sono più o meno incapaci ad apprendere, formulare ed utilizzare schemi comportamentali appropriati per affrontare situazioni ambientali nuove.

Forse i disturbi più evidenti nei pazienti con lesione prefrontale dorsolaterale sono la facile distraibilità e la tendenza ad orientare automaticamente l'attenzione verso stimoli non rilevanti rispetto al contesto. Si può inoltre osservare una ridotta capacità nel giudicare e valutare in modo critico una data circostanza, una scarsa flessibilità cognitiva ed una difficoltà ad affrontare situazioni complesse. Il comportamento appare disorganizzato è caotico, anche per l'intrusione di azioni irrilevanti e non appropriate rispetto fine prefissato.

Quindi il disturbo di organizzazione e di pianificazione del comportamento non interferisce con l'esecuzione di risposte abituali ed automatiche, ma piuttosto con la selezione e l'organizzazione di schemi comportamentali semplici per far fronte a situazioni nuove.

La capacità di programmare il comportamento in funzione di uno scopo da raggiungere, rispettando un insieme di regole, è oggetto di una serie di test neuropsicologici. Esempio paradigmatico ne è il test delle Torri di Hanoi, in cui si devono spostare alcuni dischi impilati su tre pioli al fine di riprodurre una certa disposizione, impiegando il minore numero possibile di mosse. Con una versione semplificata di questo test (Torri di Londra), si è osservato che i pazienti con lesione prefrontale dorsolaterale tendono a violare le regole del test e, soprattutto, impiegano molto più tempo e molte più mosse rispetto ai soggetti normali per

terminare il compito, poiché non riescono ad elaborare un piano di azione efficace [Shallice 1982].

Alcuni autori suggeriscono, tuttavia, che i deficit di pianificazione osservati in pazienti con lesione dorsolaterale possano essere attribuiti ad una ridotta efficienza nei processi di organizzazione temporale e di memorizzazione a breve termine delle informazioni (working memory) necessarie a pianificare una risposta. I recenti studi neurofunzionali dimostrano, infatti, che la porzione anteriore della corteccia dorsolaterale ha la funzione di mantenere attiva la rappresentazione dell'obiettivo finale mentre si procede nella realizzazione dei passaggi intermedi [Koevlin et al. 2000]. D'altro canto, la pianificazione è un processo complesso che probabilmente implica più operazioni cognitive e richiede il contributo sia della corteccia dorsolaterale che di altre aree frontali incluse la corteccia premotoria, la corteccia orbitofrontale e quella frontale mediale.

Il comportamento del paziente con lesione dorsolaterale, oltre ad essere disorganizzato e frammentario, è anche caratterizzato da rigidità e dalla tendenza ad attuare risposte ripetitive, definite comportamenti perseverativi. Soprattutto in situazioni nuove, il paziente è incline ad attuare risposte automatiche e ben apprese mostrandosi incapace di selezionare nuove strategie.

La rigidità comportamentale può essere considerata una delle caratteristiche più tipiche del paziente frontale ed è misurata da una serie di test neuropsicologici in cui il paziente deve modificare il proprio comportamento in funzione delle richieste dell'esaminatore. Il fenomeno delle perseverazioni è stato attribuito ad un deficit nell'inibire i comportamenti già in atto nel selezionare nuove risposte sulla base di indicazioni. Tuttavia, alcuni pazienti possono mostrare un numero molto ridotto di perseverazioni e presentare, al contrario, un'incapacità a seguire in maniera costante un certo criterio. In questo caso, i pazienti tenderanno ad una "perdita del criterio", interpretata come impossibilità a generalizzare l'apprendimento a tutti i membri di una stessa categoria.

In tempi recenti, uno studio ha verificato che i pazienti frontali con lesione dorsolaterale, ma non quelli di con lesione frontale mediale, risultano gravemente deficitari nei giudizi di recenza (con cui si intende la capacità di determinare quale dei due stimoli che vengono presentati al paziente gli è stato presentato per primo), ma ha anche sottolineato che tale deficit si osserva anche in pazienti con lesioni temporali e diencefaliche [Kopelman, Stanhope e Kinsley 1997].

Anche la capacità di ricostruire l'ordine cronologico di presentazione degli stimoli è stata studiata in pazienti con lesioni frontali. Il lavoro di Mangels [1997] comprendeva un esperimento su questo aspetto, in condizioni di apprendimento esplicito e di apprendimento incidentale. Dopo la presentazione scritta di liste di parole non correlate o di parole semanticamente correlate, i soggetti dovevano ricostruire l'ordine temporale con cui esse erano state presentate. Nella condizione di apprendimento incidentale i pazienti seguirono la prova come i controlli, ma in quella di apprendimento intenzionale essi mostrarono un significativo deficit per le liste semanticamente correlate, con un'elevata tendenza ad indicare, erroneamente, come successivi gli stimoli tra loro correlati. Quindi, anche il deficit di memoria per l'ordine temporale sembra correlato ad una difficoltà nella strategia di codifica (deficit presente solo nella condizione di apprendimento intenzionale), mentre l'elaborazione automatica delle informazioni temporali non appare sensibile alle lesioni frontali di dorsolaterali.

SINDROME PREFRONTALE ORBITARIA

Pazienti con danno orbitofrontale mostrano:

- disinibizione nel ragionamento e nel comportamento con incapacità a sopprimere le risposte automatiche ed impulsive;
- facile distraibilità;
- drammatici cambiamenti della personalità;
- perdita dell'insight;
- disturbi della condotta sociale;
- disturbi della memoria, se la lesione orbitaria (ampia) si estende nel contiguo prosencefalo basale o se tale lesione (circoscritta) interessa la porzione posteriore dell'area orbitomediale.

Tali pazienti sono stati infatti etichettati come "pseudopsicopatici" per la somiglianza dei loro comportamenti (disinibizione e tono timico-euforico-maniacale) con quelli propri dei soggetti con disturbi antisociali di personalità: questi pazienti sono quindi caratterizzati da iperattività, infantilismo, euforia fatua, risposte emotive impulsive, irrequietezza, disinibizione sessuale, comportamenti sociali inappropriati e scarso interesse verso gli altri. Secondo Grafman et al., invece, lesioni

prefrontali orbitarie destre provocherebbero ansia e depressione. Anche disturbi ossessivo-compulsivi possono essere correlati con lesioni prefrontali orbitarie.

Numerose evidenze sono a favore del ruolo della corteccia orbitofrontale, soprattutto mediale, nella regolazione di comportamenti socialmente adattivi. Una lesione in questa sede determina marcate alterazioni della regolazione emotiva dei processi decisionali: persone ben adattate diventano incapaci di rispettare le norme sociali, decidere in modo vantaggioso per se stessi ed esprimere le emozioni in modo appropriato al contesto.

Vari studi hanno suggerito che il processo di decisione sia guidato da segnali emozionali che predicono eventi futuri sulla base di esperienze passate. La corteccia orbitomediale sarebbe il “luogo” in cui tali segnali sono rappresentati in modo non consapevole, ma in grado di orientare il processo decisionale. Un danno di questa struttura impedirebbe l'accesso a tali informazioni, compromettendo il processo di decisione, e generando le tipiche alterazioni comportamentali [Damasio 1996].

I pazienti “disinibiti” possono mostrare la cosiddetta intelligenza “cognitiva” integra mentre quella “sociale ed emozionale” è compromessa [Bar-On et al. 2003]: essi, infatti, pur conoscendo le norme relative alle condotte sociali, non riescono a rispettarle nella vita di tutti i giorni. Secondo Damasio [1994], i pazienti fanno come dovrebbero agire ma non sentono il loro agire. Questa incapacità costituisce probabilmente il sintomo centrale della sindrome da “disinibizione frontale”, correlata ad una disfunzione della corteccia orbitofrontale che controlla, modula ed inibisce azioni ed emozioni. La disinibizione è una sindrome comportamentale complessa e si esprime in modo variabile con aggressività verbale e fisica, impulsività, irascibilità, disturbi dell'attività motoria, della condotta sociale e personale e con tendenze antisociali.

Il comportamento impulsivo può essere definito come una disposizione ad attuare reazioni immediate e non pianificate a stimoli interni ed esterni, senza una valutazione delle conseguenze verso sé e verso gli altri. L'impulsività può manifestarsi, in ambito sociale, con comportamenti verbali e fisici esplosivi, improvvisi ed inappropriati che possono insorgere anche per motivi futili e che quindi non appaiono giustificabili.

Il concetto di impulsività è spesso legato alle funzioni della corteccia orbitofrontale [Gokalsing et al. 2000], e generalmente è concepito come un deficit dell'inibizione

delle risposte. Alcuni autori distinguono l'impulsività motoria da quella cognitiva [Bechara, Damasio e Damasio 2000]. L'impulsività motoria corrisponde alla tendenza a produrre reazioni immediate in presenza di uno stimolo e può essere studiata mediante compiti in cui si richiede ai soggetti prima di apprendere una risposta e successivamente di inibirla, modificando il loro comportamento. L'impulsività cognitiva, invece, è riferita ad un'incapacità nel ritardare una gratificazione e costituisce una forma più complessa di comportamento disinibito. Un esempio di impulsività cognitiva è rappresentato dalla situazione in cui si chiede ad un bambino di attendere almeno mezz'ora prima di mangiare un certo dolce, se non vuole essere punito; il bambino comprende l'istruzione, ma dopo pochi minuti non sarà più in grado di resistere alla tentazione.

Alcuni pazienti con danno prefrontale possono assumere comportamenti personali o sociali inadeguati. L'alterazione della condotta sociale si riferisce alla violazione delle regole sociali ed interpersonali, a causa di un'incapacità di adeguare il proprio comportamento alle richieste socio-ambientali [Bathgate et al. 2001]. I

comportamenti socialmente inadeguati non sono del tutto anomali, ma lo sono in riferimento al contesto in cui vengono prodotti; anche l'abbigliamento o le posture possono essere inadeguati. La produzione verbale può essere incongrua rispetto al contesto, sia per la quantità (logorrea irrefrenabile), sia per i contenuti (riferimenti sessuali, espressioni minacciose); nell'insieme, l'eloquio può risultare poco comunicativo e caratterizzato da frasi ricorrenti. Il paziente può mostrarsi eccessivamente ilare o manifestare familiarità con sconosciuti, raccontare apertamente faccende private, dire cose offensive o irrispettose e fare apprezzamenti sessuali incongrui.

Tra le alterazioni della condotta personale un tipico comportamento dei pazienti frontali consiste nella trascuratezza del proprio aspetto e dell'igiene personale. Può essere presente iperoralità, che si riferisce sia a disturbi del comportamento alimentare quantitativi (bulimia) e qualitativi (alimentazione disordinata o preferenza per i cibi dolci), sia ad altri comportamenti orali (aumento del fumo, abuso di alcol). Inoltre, possono manifestarsi diversi tipi di iperattività motoria, vocale e verbale. I comportamenti motori inappropriati possono esprimersi con affaccendamento afinalistico e dromomania. Nell'affaccendamento afinalistico il paziente appare indaffarato in attività prive di fine logico. Tali attività possono coinvolgere l'uso di oggetti (rovistare in vari contenitori, mettersi togliersi i vestiti, spostare oggetti ripetutamente) oppure il proprio corpo (ad esempio, fregarsi di

continuo le mani ed altri gesti stereotipati). La dromomania consiste in una deambulazione eccessiva che può manifestarsi con il pedinamento di un qualunque oggetto animato in movimento, con il cammino inarrestabile su percorsi fissi in spazi stretti (deambulazione compulsiva) o con il vagabondaggio senza meta o scopo, senza mostrare segni di stanchezza. L'iperattività vocale o verbale può consistere in borbottii continui, nella tendenza a parlare da solo (verbigenrazione), oppure in urla o lamenti ripetuti ed incontrollabili.

Nell'ambito dei comportamenti inappropriati possono essere inclusi i disturbi ossessivo-compulsivi correlati ad una disfunzione della corteccia prefrontale. Tali disturbi consistono in idee o immagini intrusive e persistenti, associate a comportamenti ripetitivi (rituali mentali e motori). Saxena e Rauch [2000] hanno attribuito l'insorgenza dei sintomi ossessivo-compulsivi ad una disfunzione sia del circuito orbitofrontale laterale che di quello cingolato anteriore. La disfunzione di tali circuiti determinerebbe un'eccessiva disinibizione del nucleo dorsomediale del talamo, che attiva schemi motori contestualmente inadeguati, perseverazioni di pensieri persistenti (ossessioni) e di azioni ripetitive (compulsioni). Ciò determina, di conseguenza, un'iperattività della corteccia fronto-orbitaria che cerca di inibire questa eccessiva quantità di stimoli interferenti. In alternativa, è stato ipotizzato che l'iperfunzione della corteccia prefrontale orbitaria eserciterebbe un eccessivo controllo inibitorio sui processi cognitivi e sul comportamento: un pensiero, o un programma comportamentale, rimarrebbe quindi attivo senza venire soppresso dall'interferenza di altri stimoli, se non dopo lungo tempo.

Una perdita del controllo inibitorio sul proprio comportamento ed un'alterata regolazione delle emozioni può portare ad un comportamento aggressivo. È possibile distinguere diversi aspetti dell'aggressività, dall'ostilità gestuale e verbale (quest'ultima espressa con urla, bestemmie e linguaggio scurrile) fino agli atteggiamenti distruttivi ed agli atti di violenza verso sé o verso altre persone o verso gli oggetti. Inoltre è possibile descrivere anche un'aggressività fisica passiva, caratterizzata da atteggiamenti oppositivi, ad esempio nei confronti dei familiari che assistono il paziente; forme di aggressività passive sono espresse anche a livello verbale, attraverso il rifiuto della comunicazione (mutismo intenzionale).

Secondo alcuni autori [Stowe 2004] la comparsa di comportamenti violenti è determinata da una disfunzione non solo dell'area orbitofrontale ma anche di quella temporale anteriore. Una lesione dell'amigdala altera le reazioni aggressive in

quanto il soggetto non è più capace di discriminare segnali di minaccia da quelli che non lo sono. La corteccia orbitaria analizza successivamente le informazioni ed attribuisce un senso ad apprendimenti ed esperienze, integrandoli in una trama concettuale e, a sua volta, modula l'attività dell'amigdala. In tal modo, la corteccia frontale orbitaria regola le risposte aggressive [Rolls 2000].

I pazienti con lesioni bilaterali dell'area orbitofrontale, soprattutto quella di destra, presentano una scarsa consapevolezza sociale, una difficoltà ad elaborare ed interiorizzare regole e prescrizioni sociali, ed una riduzione della capacità di empatia. Tutto ciò va sotto il nome di "sociopatia acquisita", che è caratterizzata da insensibilità, mancanza di sensi di colpa ed incapacità nel comprendere le conseguenze dei propri atti aggressivi. Non essendo capace di comprendere gli stati emotivi degli altri, né di essere compresi nelle loro manifestazioni, i pazienti con queste lesioni hanno quindi gravi difficoltà nelle interazioni sociali.

La corteccia orbitofrontale laterale potrebbe essere coinvolta sia nella capacità di anticipare le emozioni negative di altri a causa di un comportamento aggressivo o socialmente inadeguato, sia nell'incapacità di inibire comportamenti inappropriati di fronte a tali espressioni.

Le alterazioni cerebrali di questi pazienti, soprattutto del lobo frontale di destra, sono stati associati al deficit degli aspetti pragmatici e non linguistici della comunicazione e potrebbero quindi essere responsabili dell'appiattimento affettivo, della ridotta comprensione dell'ironia e della capacità di eseguire inferenze ed attribuzioni.

Vi è un accordo quasi generale che le confabulazioni spontanee siano legate a lesioni della porzione mediale e posteriore nelle aree frontali orbitali. Le confabulazioni spontanee riflettono una profonda alterazione del pensiero, sebbene l'intensità della sintomatologia vari nei diversi pazienti. I discorsi sono talora apparentemente plausibili: in alcuni pazienti il contenuto delle confabulazioni ruota sempre intorno ad uno stesso tema, prevalentemente a riferimento autobiografico, e consiste in fatti o eventi reali trasposti nel tempo [Schnider 2003]; altri pazienti, invece, raccontano episodi totalmente fantasiosi, come l'aver assistito a naufragi od omicidi mai accaduti [Johnson e Raye 1998]. I pazienti negano di avere disturbi di memoria (anosognosia), credono nelle loro confabulazioni, e in alcuni casi agiscono in base ad esse; quando la veridicità delle confabulazioni è contraddetta dall'evidenza, i

pazienti appaiono sorpresi, non sanno fornire spiegazioni adeguate ma non si adattano alla realtà.

SINDROME PREFRONTALE MEDIALE

Lesioni di questa regione o delle sue commissioni, spesso combinate alle azioni dell'area supplementare motoria, sono stati associati alla comparsa di:

- apatia-abulia;
- mutismo acinetico.

I deficit cognitivi determinati da una lesione circoscritta al cingolo anteriore sono alquanto limitati e riguardano in particolare la capacità di inibire risposte precedentemente apprese e di controllare l'effetto di interferenza da parte di stimoli distraenti; tali abilità esecutive sono valutate soprattutto mediante tests come quello di Stroop.

L'apatia è stata attribuita ad una disfunzione del circuito cingolato anteriore, definito anche circuito motivazionale, che integra le componenti cognitive ed emozionali con i processi motivazionali [Mega e Cummings 1994]. Il circuito motivazionale è mediato, dal punto di vista neurochimico, dal sistema dopaminergico mesencefalico; la dopamina è, infatti, il principale neurotrasmettitore implicato nei meccanismi di rinforzo e ricompensa alla base dei processi motivazionali. L'apatia può esprimersi con la riduzione degli aspetti comportamentali, cognitivi ed emozionali correlati al comportamento finalizzato. Un paziente apatico può presentare una perdita di iniziativa ed un'incapacità di impegnarsi nelle attività abituali sociali o ricreative. A questi rilievi comportamentali si associa una ridotta cognitivà finalistica: riduzione dei contenuti del pensiero correlati ad un obiettivo, indifferenza verso i problemi personali sociali, perdita di interesse verso le novità o verso le persone e gli oggetti del proprio ambiente. Inoltre, si osservano una perdita della reattività emotiva agli stimoli negativi o positivi ed un appiattimento emotivo, con ridotta spontaneità emozionale.

Dal punto di vista clinico il paziente apatico presenta una ridotta o assente gestualità e limitati cambiamenti posturali. Il volto è spesso inespressivo e non si associano variazioni della mimica facciale, né altre reazioni al cambiamento delle condizioni

ambientali. In genere, i pazienti apatici non lamentano alcun disturbo e non provano disagio per questo loro stato.

Il quadro più estremo di apatia può essere identificato con il mutismo acinetico, caratterizzato da una completa negligenza per l'ambiente e le proprie necessità: i pazienti sono coscienti, ma nonostante ciò non mostrano alcuna tendenza a muoversi ed a comunicare. Lesioni del giro cingolato anteriore (BA 23 e 24) o delle sue connessioni, spesso combinate a lesioni dell'area supplementare motoria, causano acinesia, abulia e mutismo. In genere, nelle lesioni unilaterali questi disturbi sono transitori e più lievi, mentre sono più gravi e duraturi nelle lesioni bilaterali.

Il quadro clinico da lesione frontale mediale è caratterizzato anche da marcata inerzia e mancanza di motivazione e può essere completato da un'incapacità di inibire risposte scatenate da stimoli esterni. Sul piano motorio si possono osservare comportamenti di prensione forzata o il cosiddetto fenomeno della “mano anarchica”, cioè movimenti, a carico di un arto, complessi e finalistici ma eseguiti indipendentemente dalla volontà del paziente. Nel dominio verbale, in caso di lesioni dell'emisfero di sinistra, si può osservare una tendenza a ripetere in maniera automatica le parole appena pronunciate da un interlocutore, la cosiddetta ecolalia.

Marchetti e Della Sala [1998] suggeriscono che una lesione del corpo calloso anteriore e dell'area motoria supplementare di uno dei due emisferi determina mano anarchica nell'arto controlaterale e conflitto intermanuale (caratterizzato dal fatto che una mano agisce interferendo con lo scopo dell'azione svolta dall'altra), indipendentemente dal lato della lesione e in maniera persistente nel tempo [Della Sala, Marchetti e Spinnler 1991]. Lesioni selettive del corpo calloso darebbero luogo, invece, a quadri clinici rapidamente reversibili. Il fenomeno opposto al conflitto intermanuale, rappresentato dai “movimenti mirror” (movimenti speculari) nei quali una mano involontariamente mima l'altra, sarebbe invece determinato da lesioni frontomesiali con risparmio del corpo calloso [Marchetti e Della Sala 1998].

Goldenberg e Bloom [1990], al fine di spiegare i movimenti involontari finalistici, hanno proposto la teoria “del doppio sistema premotorio”, secondo la quale due sistemi, uno mediale (area motoria supplementare e giro del cingolo) e l'altra mediale (corteccia premotoria), controllano l'attività dell'area motoria primaria e si inibiscono a vicenda. Il sistema mediale è responsabile dell'attività generata dalle intenzioni del soggetto, mentre il sistema laterale è guidato dagli stimoli esterni ed è orientato verso gli oggetti. In caso di danno al sistema mediale, la liberazione del

sistema laterale determina un'eccessiva esplorazione dell'ambiente; tale meccanismo spiega il fenomeno della mano anarchica. Il comportamento di utilizzazione (con cui si intende la manipolazione compulsiva degli oggetti), invece, potrebbe essere determinato da una lesione bilaterale, e selettiva, dell'area motoria supplementare [Boccardi et al. 2002] o delle strutture sottocorticali funzionalmente connesse alle aree promotori mediali (nuclei anteriori e mediale del talamo e nucleo caudato). In questi casi, non vi è competizione o conflitto tra le due mani, che sono entrambe sotto la guida della corteccia premotoria laterale a causa della lesione dell'intero sistema inibitorio mediale. Il comportamento di utilizzazione potrebbe essere considerato, quindi, l'equivalente di una mano anarchica bilaterale [Boccardi et al. 2002], ma differisce dalla mano anarchica per un diverso grado di consapevolezza del paziente nei confronti delle azioni inappropriate. I pazienti con mano anarchica presentano una conservata capacità di rappresentare nella mente le proprie intenzioni motorie, e quindi sono in grado di verificare la discrepanza tra le intenzioni e le azioni della mano affetta; i pazienti con comportamento di utilizzazione, invece, sembrano presentare anche un deficit nel formulare intenzioni motorie, per cui sono inconsapevoli degli atti che stanno per compiere e li percepiscono come intenzionali. Solo dopo aver compiuto un'azione innescata da un oggetto, i pazienti provano a darsi una spiegazione plausibile [Blakemore, Wolpert e Frith 2002].

Bechara, Damasio e Damasio [2000] suggeriscono che una lesione delle regioni orbitali mediali e del cingolo anteriore può determinare anche una più lieve forma di impulsività, l'impulsività cognitiva (descritta nel paragrafo precedente), che corrisponde alla incapacità di resistere per lungo tempo alle tentazioni.

L'anomala e persistente tendenza all'accumulo di oggetti inutili, nonostante le conseguenze negative e gli interventi di altre persone, è un altro aspetto dei disturbi ossessivo-compulsivi osservati dopo lesione frontale, che interessa soprattutto il giro cingolato anteriore di destra, il lobo temporale mesiale (ippocampo ed amigdala) ed alcune strutture sottocorticali (amigdala).

La metamemoria è la capacità di controllare il funzionamento della propria memoria e può essere correlata alle regioni frontali mediali. Un deficit nel controllo metacognitivo della memoria è stato osservato infatti in pazienti frontali.

Molti studi hanno confermato che diverse porzioni della corteccia prefrontale sono coinvolte in compiti di memoria a lungo termine: sia aree laterali (dorsali e ventrali)

che mediali (corteccia cingolata anteriore) sono attivate, infatti, durante compiti di rievocazione di memoria episodica. Ciò si conforma con l'idea che le regioni frontali sono fortemente implicate nella manipolazione e nell'organizzazione del materiale da ricordare e nell'elaborare adeguate strategie di rievocazione [Miyashita 2004]

IL MUTISMO ACINETICO

Il mutismo acinetico, l'abulia e l'apatia sono termini che sono stati usati per descrivere anomalie comportamentali relative alla ridotta attività ed alla lentezza. Numerosi ricercatori hanno proposto che queste condizioni cliniche, in realtà, sono semplicemente un continuum di gravità di un comportamento "ridotto" e che il mutismo acinetico ne può esserne considerato una forma estrema [Caplan, Schmahmann, Kasi et al. 1990].

A seguito del caso clinico riportato da Cairns et al. [1941], l'espressione di mutismo acinetico era stata usata per descrivere una sindrome caratterizzata da marcata riduzione di quasi tutte le funzioni motorie, tra cui l'espressione del viso, i gesti e la parola, ma con un certo grado di vigilanza. Tali autori avevano descritto un paziente con una cisti epidermoidale nel terzo ventricolo; tale paziente, a seguito di diverse evacuazioni, era poi diventato più vigile e reattivo. Da allora il mutismo acinetico era stato usato solo in situazioni con un quadro clinico simile, associato a diverse eziologie e patologie. Vi è tuttavia una notevole variabilità nella presentazione clinica di questi pazienti, in quanto le caratteristiche cliniche del mutismo acinetico dipendono soprattutto dall'anatomia funzionale della regione cerebrale interessata piuttosto che dalla patologia responsabile.

I PRESUPPOSTI EZIOPATOGENETICI

LA CORTECCIA CINGOLATA ANTERIORE,

L'AREA SUPPLEMENTARE MOTORIA E LO STRIATO

Diversi Autori suggeriscono che la corteccia cingolata anteriore:

1. "funziona in stretta correlazione con l'area motoria supplementare ed i gangli della base, e può anche svolgere un ruolo nell'attenzione esecutiva" [Aston, Jones et al. 1999];
2. opera in collaborazione "con altre aree frontali che sono coinvolte nella rappresentazione di informazioni in assenza di un evento-stimolo" [Posner e Raichle 1994];
3. è attiva in compiti di rilevamento di obiettivi e di errori [Pardo et al. 1990].

Inoltre, vi è anche il possibile ruolo della corteccia del cingolo in:

4. regolazione attenzionale agli eventi con impatto motivazionale [Longstaff 2000; Vogt et al. 1992];
5. la prova clinica che lesioni a carico della corteccia cingolata anteriore comportano gravi disturbi della memoria [Eichenbaum et al. 1999] e che l'attivazione della stessa corteccia "possa essere coinvolta nella riattivazione volontaria di aree cerebrali che possono anche essere automaticamente attivate da input" di vario genere [Zigmond et al. 1999].

In particolare per quanto riguarda gli elementi citati al punto 1 e 2 e per quanto riguarda la cognizione, il contributo della corteccia cingolata può consistere nel "produrre un'amplificazione locale all'attività neurale che accompagna la selezione dall'alto verso il basso ... durante le attività che richiedono una certa intenzionalità" [Zigmond et al. 1999]. Quest'ultima ipotesi è coerente con il modello del controllo esecutivo di Norman e Shallice [1986; 2000] in cui, in situazioni competitive e non routinarie, un sistema di supervisione può sia inibire che attivare schemi appropriati alla situazione.

Nel contesto del conflitto attenzionale tra compiti cognitivi concorrenti, un esempio del punto 3 è il ben noto effetto Stroop, in cui si deve rilevare la parola "rosso" quando è di colore blu, o quella "blu" quando è di colore rosso. Secondo un'interpretazione, la rete attenzionale esecutiva risolverebbe questo conflitto inibendo la parola-nome in favore di risposte relative al colore. Ad esempio, per Posner e DiGirolamo [2000], "la scelta di una dimensione di uno stimolo che ha molteplici dimensioni presenta una situazione di conflitto che richiede meccanismi di controllo esecutivo". Più specificamente, un recente studio di fMRI [Banich et al. 2000] indica che la selezione attenzionale in compiti di Stroop, "agisce più modulando la processazione di informazioni irrilevanti per il compito, piuttosto che modulando quelle rilevanti per il compito stesso" (enfasi aggiunta). Particolarmente rilevante per i nostri interessi è la prova di neuroimaging per l'attivazione del cingolo mediale "durante i momenti che richiedono la risoluzione dei conflitti tra sistemi di elaborazione cognitiva anatomicamente separati" [Posner e DiGirolamo 2000; Derbyshire et al. 1998].

La descrizione clinica del mutismo acinetico associata a lesioni della corteccia cingolata anteriore solleva una serie di gravi questioni concettuali ed empiriche riguardanti il modello di associazioni causali tra stati cognitivi e neurologici.

La presentazione clinica più drammatica associata a lesioni della corteccia cingolata anteriore è il mutismo acinetico, inteso come l'incapacità ad avviare volontariamente risposte verbali o motorie, anche se le funzioni sensomotorie e quelle di vigilanza, quali l'orientamento a stimoli esterni, sono conservate [Adams et al. 1997]. Questo fallimento di iniziazione associato al mutismo acinetico, ed all'acinesia in generale, non è dovuto al sistema corticospinale "ma piuttosto a disfunzioni dei sistemi necessari per attivare i neuroni motori"[Heilman et al. 1993].

Che cosa sono questi sistemi e quali sono le loro disfunzioni? Per Damasio e Anderson [1993], le evidenze neuroanatomiche indicano che "lesioni a carico del giro del cingolo o dell'area motoria supplementare (spesso di entrambi) sono cruciali per la comparsa del mutismo e dell'acinesia". Inoltre, per Aston-Jones et al. [1999], vi sono prove che lesioni bilaterali della corteccia cingolata anteriore possono esitare in una "perdita completa nell'iniziare un comportamento spontaneo". In maniera interessante, Damasio e Anderson [1993] hanno tuttavia notato come pazienti con lesioni unilaterali della corteccia cingolata anteriore risolvono il loro mutismo acinetico entro poche settimane, in contrasto quindi con gli effetti a lungo termine che si registrano a seguito di lesioni bilaterali. Per Zigmond et al. [1999], questo recupero in pazienti con mutismo acinetico "suggerisce una notevole distribuzione delle funzioni esecutive sia all'interno del cingolo che in altre strutture ad essa collegate"[Gladstone et al. 2001].

Come detto prima, per Damasio e Anderson [1993] le lesioni bilaterali della corteccia del cingolo sono quindi "cruciali per la comparsa di mutismo ed acinesia". Tuttavia, non è ancora chiaro quanto devono essere estese tali lesioni per determinare i sintomi associati al mutismo acinetico.

E' interessante notare come, in contrasto con la perdita del controllo motorio spontaneo e volontario visto prima, alcune lesioni localizzate nelle immediate vicinanze della corteccia cingolata anteriore siano associate ad un fenomeno motorio molto diverso: la mano del paziente, infatti, si muove indipendentemente dal proprio controllo cosciente, una condizione clinica denominata "sindrome della mano aliena", che è associata a disconnessione emisferica [Ay et al. 1998; Gasquoin 1993]. Boden [1993] ha notato che i pazienti preferiscono l'espressione di mano "anarchica" piuttosto che "aliena", dato che "i pazienti raramente negano che la mano incriminata appartiene a loro", tanto da spingere Walter [2001] a concludere che "il proprietario della mano non è più colui che compie il movimento".

Inoltre, i pazienti con mutismo acinetico possono orientarsi visivamente verso stimoli esterni, ma non possono, da soli, avviare attività volontarie. Ad esempio, in risposta alla domanda riguardante il motivo per cui un tal paziente non aveva parlato durante la sua malattia, lo stesso gli ha risposto che “non gli era mai venuto in mente niente” [Damasio 1994], una risposta coerente con le osservazioni di Posner e Raichle [1994], per i quali la mancanza di attività della corteccia cingolata anteriore è fortemente associata ad una “compensazione personale del pensiero”. Comprensibilmente, tali pazienti sono stati descritti come in uno stato di “animazione sospesa”.

Secondo Meador et al. [1986] lesioni del giro del cingolo o dell'area motoria supplementare danno origine ad acinesia e mutismo con restrizione dell'attività spontanea. L'area supplementare motoria ha connessioni afferenti ed efferenti con il giro del cingolo [Damasio e Vandstensen 1980]. L'area motoria supplementare si occupa della programmazione, dell'avvio e dell'esecuzione dei movimenti e si trova ad essere attivata durante la pianificazione e l'esecuzione di movimenti complessi assieme ai gangli della base. Le lesioni dell'area motoria supplementare danno luogo a ridotta attivazione con ipocinesia [Meador, Watson, Bowers e Heilman 1986]. Un'alterata funzione dell'area motoria supplementare potrebbe anche dare luogo ad anomalie quali alterazioni motorie parkinsoniane [Benoke, Rothwell e Duk 1986], in quanto molte delle strutture della corteccia frontale mediale ed orbitofrontale ricevono innervazioni dopaminergiche. Gli agonisti dei recettori della dopamina hanno infatti dimostrato un miglioramento dell'apatia esibita da alcuni dei pazienti con mutismo acinetico [Nagaratnam e Nagaratnam 1992; Stewart, Leadou e Gonzalez-Rothi 1990].

Il lobo frontale svolge un ruolo importante nell'iniziare un'azione od un comportamento, perciò una sua disfunzione produce mancanza di spontaneità ed acinesia. Piccole lesioni che coinvolgono l'area motoria supplementare potrebbero dar luogo al mutismo, interrompendo le fibre di collegamento tra la stessa area e la corteccia motoria frontale; tuttavia, in questi casi, con il tempo, la capacità di parlare si recupera. Come vedremo, le anomalie linguistiche sorgono da lesioni più grandi che coinvolgono altri sistemi di proiezione all'interno dell'emisfero di sinistra [Kazui, Sawada e Naritomi et al. 1993]. Nello studio menzionato da Nagaratnam, McNeil e Gilhotra [1999] si è dimostrato che il mutismo acinetico e l'afasia transcorticale potrebbero essere conseguenti ad un infarto mesencefalico sinistro del talamo.

Una relazione tra i gangli della base e la corteccia frontale era stata proposta già da De Long e Georgopolous [1979]: il movimento sarebbe controllato da un circuito che coinvolgerebbe la corteccia premotoria e sensomotoria, il putamen, il caudato ed il diencefalo attraverso il nucleo ventrale laterale e l'area supplementare motoria [Schell e Strick 1984]. L'integrazione di queste strutture spiegherebbe come il mutismo acinetico possa derivare da una lesione a carico del lobo frontale e da un'interruzione dei circuiti fronto-sottocorticali.

Il globo pallido forma un complesso funzionale con il neostriato (caudato e putamen), che rappresenta la porzione afferente di tale complesso e che riceve fibre dell'area motoria supplementare (SMA), dalla corteccia cingolata anteriore (ACC) e dai nuclei intralaminari, proiettando ai nuclei talamici anteriore e laterale ventrale, che attivano le aree corticali prefrontale, premotoria e motoria. Secondo Kornhuber [1971] e DeLong e Strick [1974], i gangli della base generano movimenti uniformi e lenti di natura volontaria. Mediante la risonanza magnetica strutturale e funzionale (MRI), Bucher et al. [1996] hanno osservato che lesioni del pallido laterale comportano inibizione del talamo, inducendo lentezza nei movimenti (ipocinesia), mentre lesioni mediali determinano l'effetto opposto (ipercinesia). L'area supplementare motoria sembrerebbe agire sulla pianificazione di un movimento mentale [Drinkman e Porter 1979; Tanji, Taniguchi e Saga 1980], mentre sarebbe la corteccia cingolata anteriore a collegare gli stimoli ipotalamici con le aree prefrontali, che interessano gli aspetti motivazionali dei comportamenti verbali e gestuali spontanei [Buge, Escourolle, Rancurel e Poisson 1975] o la soppressione di attività corticali [Kennard 1955].

RICAPITOLANDO

Ure, Faccio, Videla, Caccun, Giudice, Ollan e Diez [1998] hanno quindi indicato la presenza di reti neurali coordinate per l'attivazione motoria, cioè per preparare la corteccia motoria all'azione. Tali strutture comprendono:

- l'area supplementare motoria e l'area cingolata anteriore (la quale riceve stimolazioni dopaminergiche dall'ipotalamo), che decidono il movimento;
- i nuclei talamici che collegano le varie parti del sistema, in modo tale che impulsi provenienti da fonti esterne attraversano la formazione reticolare attraverso gli

impulsi cortico-striatali; i nuclei parafascicolari centromediani (CMPF) agiscono come attivatori motori mentre il nucleo reticolare agirebbe come inibitore;

- il globo pallido laterale, che contribuisce ad avviare il movimento, mentre lo striato (putamen e nucleo caudato) ed il pallido mediale possono modulare tale iniziativa. Così i circuiti motori e ventrotralamo-prefronto-premotori completano il ciclo, che diventerà operativo e che sarà essenziale per innescare l'attivazione motoria; una sua disfunzione porta a mutismo acinetico, con l'unico risparmio dei movimenti oculari volontari, la cui rappresentazione corticale eccederebbe i limiti di tale circuito.

EZIOLOGIA

Il mutismo acinetico è una sindrome clinica che può essere indotta da lesioni variamente localizzate, quasi sempre bilaterali, sia frontali che sottocorticali, che interessano la sostanza bianca, pallidale, il talamo ed il mesencefalo. Tali lesioni possono essere la conseguenza di cause molto eterogenee (vascolari, tossiche, infettive, tumorali, degenerative, traumatiche o chirurgiche). Cause vascolari includono occlusioni bilaterali dell'arteria cerebrale anteriore (ACA), un vasospasmo conseguente ad un'emorragia subaracnoidea dovuta, per esempio, ad un aneurisma dell'arteria comunicante anteriore oppure uno stroke talamo-mesencefalico [Bassetti e Bogousslavsky, 1995].

Howes e Boller [1975] hanno riportato che infarti a carico dell'emisfero destro sono associati ad un maggiore rallentamento dei tempi di reazione (ipocinesia) rispetto a lesioni emisferiche di sinistra. La condizione di alcolismo è spesso associata ad un relativo ipometabolismo mediofrontale [Samson, Baron, Feline, Bories e Crouzel 1986]. Secondo Denny-Brown [1962], uno stato di mutismo acinetico spesso segue ad un avvelenamento da monossido di carbonio, anidride carbonica, ossido di azoto, solfuro di carbonio o, più raramente, ad altri tipi di asfissie anossiche, con rigidità in tutti e quattro gli arti o flessione degli arti superiori ed estensione di quelli inferiori. La comparsa di mutismo acinetico successivamente ad una lesione del pallido di sinistra è stata riportata da Brage et al. [1964] e da Vitale [1964].

Altri autori [Caplan, Schmahmann, Feldmann et al. 1994; Milhaud, Magnie, Roger e Bedoucha 1994] estesero il concetto di mutismo acinetico ad alcune situazioni di estrema abulia, conseguenti ad infarti dello striato anteriore o limitati al ginocchio

della capsula interna, interpretandolo come una disconnessione talamo-corticale tra i nuclei intralaminari e la corteccia frontale. De Smet et al. [1990] hanno presentato un caso di infarto striatale bilaterale seguito da un mutismo tetraparetico, che coinvolge la porzione superiore della capsula interna, territorio dell'arteria cerebrale media.

Una lesione bilaterale del cingolo anteriore a seguito, per esempio, di una rottura aneurismatica dell'arteria cerebrale anteriore o dell'arteria comunicante anteriore, fornisce un'altra possibile causa di mutismo acinetico [Buge, Escourolle, Rancurel e Poisson 1975; Borggreve, De Deyn e Marien 1994]. Nemeth et al. [1988] suggeriscono che la corteccia cingolata anteriore e l'area supplementare motoria dovrebbero essere simultaneamente danneggiati per indurre questo tipo di mutismo acinetico, e sottolineano che la carenza dopaminergica delle proiezioni mesolimbocorticali gioca un ruolo nella sua patogenesi.

Secondo Ross e Stewart [1981], il trattamento del mutismo acinetico con bromocriptina, un agonista dopaminergico, può rivelarsi utile se la lesione è limitata al tegmento mesencefalico od all'ipotalamo (mutismo acinetico posteriore), ma è inefficace se la lesione interessa la corteccia cingolata anteriore (mutismo acinetico anteriore), poiché i recettori dopaminergici sarebbero danneggiati. La natura motivazionale del mutismo acinetico corticale (lesioni dell'area motoria supplementare e della corteccia cingolata anteriore) è stata documentata da Damasio e Van Hoesen [1985], che hanno descritto un paziente che aveva sviluppato un infarto embolico nell'area motoria supplementare e nella corteccia cingolata anteriore sinistra e che era rimasto senza parlare per un mese, per dire poi che "non parlava perché non aveva nulla da dire".

L'esistenza della variante anteriore del mutismo acinetico, che è di origine sottocorticale, è stata approfondita da Weiller et al. [1993], i quali credevano che potesse essere interpretata come un'afasia sottocorticale. Da parte loro, De Smet e Brucher [1990] l'hanno considerata un mutismo acinetico anteriore ma con un minore impatto rispetto a quello posteriore riguardo la mobilità oculare, quando il paziente tende ad essere più stuporoso.

Il mutismo acinetico può essere correlato anche alla carenza dopaminergica a livello della corteccia cingolata anteriore, a seguito di lesioni corticali o sottocorticali che interessano le proiezioni meso-cortico-limbiche dopaminergiche [Cummings 1993]. Stati acinetici indotti da lesioni ipotalamiche in animali sperimentali possono essere

risolti dalla somministrazione di apomorfina, un agonista diretto della dopamina [Marshall e Gotthelf 1979]. Coerente con questo modello animale, Ross e Stewart [1981] riportarono il caso di un paziente con mutismo acinetico (dopo la rimozione chirurgica di un tumore localizzato nell'ipotalamo anteriore) che ha risposto al trattamento con bromocriptina, un agonista dopaminergico, ma non quello con levodopa, poiché i meccanismi dopaminergici presinaptici, in questo caso, erano inoperanti. Gli autori hanno ipotizzato che agenti dopaminergici sarebbero inefficaci se la lesione coinvolge la corteccia del cingolo anteriore perché i recettori dopaminergici sarebbero distrutti.

Invece, in un mutismo acinetico provocato da una disfunzione bilaterale della corteccia cingolata anteriore dovuto a rottura di un aneurisma dell'arteria comunicante anteriore, la risoluzione dello stesso mutismo acinetico sembra essere direttamente dipendente dalla dose di levodopa utilizzata, poiché si è visto che una riduzione della dose provoca un rapido deterioramento comportamentale [Combarros, Infante e Berciano 2000]; questo accadrebbe probabilmente perché i recettori della dopamina non sono stati totalmente distrutti (a causa di lesioni asimmetriche), e quindi la levodopa potrebbe indurre un pronunciato e mantenuto miglioramento della motivazione. In questo caso, non è stato fatto nessun tentativo per esplorare l'efficacia del trattamento con bromocriptina, a causa del rapido e drammatico miglioramento che si è osservato con la levodopa. Tuttavia, agonisti della dopamina pre- e post-sinaptici probabilmente sarebbero stati di uguale beneficio, considerata la posizione anatomica specifica del danno. Nonostante tale paziente avesse una devastante acinesia, mostrava altre caratteristiche dovute ad un'insufficienza dopaminergica, quali tremore e rigidità, suggerendo una selettiva interruzione del sistema meso-cortico-limbico della dopamina. A giudicare tal caso di specie, si può concludere che la sostituzione della dopamina nella corteccia frontale con levodopa potrebbe essere utile nel trattamento di alcuni casi di mutismo acinetico.

A seconda del quadro clinico, il mutismo acinetico era stato suddiviso in due tipologie in base alla localizzazione anatomica della lesione: una riguarda la regione mesencefalica ed è descritta come mutismo acinetico "apatico" o mutismo "sonnolente", l'altra è associata a lesioni frontali bilaterali ed è noto come mutismo acinetico "iperpatico" [Segarra 1970]. A carico delle regioni mesodiencefaliche sono stati segnalati diversi casi di mutismo acinetico a causa di problematiche circolatorie [Hachman, Sowers Bruce-Gregoris 1985] derivanti da danni al talamo ed

all'ipotalamo [Shimoda, Tsugu e Oda 1993] e a causa di lesioni dirette del mesencefalo [Williams 1954].

DISTURBI VERBALI E MOTORI

Un quadro molto marcato di deficit dell'iniziativa verbale può essere generato anche da lesioni frontali mesiali. Un quadro di perdita totale dell'iniziativa verbale, senza disturbi specifici del linguaggio, è definito mutismo e può essere attribuito ad una notevole inerzia nell'esprimersi legata probabilmente ad una perdita della motivazione. Una recente revisione di una casistica di pazienti con lesioni ischemiche frontali mediali (territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale anteriore) ha dimostrato la presenza di mutismo persistente nel tempo in gran parte dei pazienti con ampia lesione unilaterale sinistra [Kumral et al. 2002]. Il mutismo, o perdita di iniziativa verbale, può essere inquadrata sul piano clinico come un'afasia transcorticale motoria di tipo II (caratterizzata cioè da una selettiva perdita dell'iniziativa verbale), e sembra essere causato soprattutto da lesioni della corteccia cingolata anteriore e dell'area supplementare motoria [Kumral et al. 2002]. Queste osservazioni coincidono con quanto affermato da Taubner, Raymer e Heilman [1999] circa le parti anatomiche dell'acinesia verbale (o afasia transcorticale motoria di tipo II) senza deficit semantici o sintattici.

I pochi pazienti della serie di Kumral e colleghi [2002] affetti da un'ampia lesione bilaterale delle aree frontali mediali presentavano invece mutismo nel contesto di una drammatica e generalizzata perdita dell'iniziativa. Questo quadro, definito mutismo acinetico, corrisponde ad una situazione in cui i pazienti giacciono inerti e presentano solo movimenti spontanei degli occhi in direzione di alcuni stimoli ambientali, senza però muovere la testa; se ripetutamente stimolati con forti stimoli esterni o potenti segnali viscerali (la fame, la sete, la pienezza vescicale, ecc.), i pazienti si dimostrano in grado di produrre movimenti degli arti e risposte verbali appropriate ma estremamente laconiche [Niedermeyer 2007]. Si tratta quindi di una condizione di marcata apatia, mancanza di iniziativa e di attività spontanea, profonda indifferenza alle proprie necessità e non responsività agli stimoli, ma con apparente vigilanza e ritmi EEG theta ed alfa.

Il "fenomeno del congelamento" (o "freezing phenomenon") è un elemento clinico indipendente dall'ipocinesia comune, che spesso viene erroneamente definita

acinesia. Questa distinzione è stata chiarita principalmente da Narabayashi et al. [1985]: l'ipocinesia cronica comune deve essere distinta dall'acinesia, che è per lo più episodica e drammatica ed in cui appare evidente l'interessamento dei lobi frontali.

Episodi di improvvisa immobilità sono stati sperimentalmente indotti nelle scimmie a seguito dell'iniezione di una crema di allumina nella corteccia fronto-orbitale [Walker e Morello 1967]. Reazioni di arresto potrebbero anche essere ottenute con la stimolazione elettrica del talamo anteriore mesiale in gatti anestetizzati [Hunter, e Jasper 1949] (senza l'associazione di una risposta EEG).

Accanto ad episodi acinetici acuti di carattere potenzialmente pericoloso - anche con outcome fatale [Onofrij e Thomas 2005] - vi è una nicchia di pazienti che presentano stati più prolungati, ma non continui, di vera acinesia. In questi casi sembra esservi una grave compromissione del lobo frontale, che può essere fatalmente complicata da disfunzione ipotalamica (che inizierebbe con ipertermia). L'ipocinesia, d'altra parte, è una condizione più o meno persistente che si ritrova (assieme a fenomeni di freezing) in un gran numero di pazienti con malattia di Parkinson, nei quali la causa sarebbe da ricercare in una degenerazione dei gangli della base, che comporterebbe un'inibizione motoria.

Secondo Niedermeyer [2007], bisogna differenziare le seguenti condizioni:

- ipocinesia: riduzione della motilità generale (con o senza rigidità), che si ritrova comunemente nella malattia di Parkinson;
- acinesia: riduzione della motilità marcatamente aumentata, che può verificarsi episodicamente nella malattia di Parkinson con peggioramento della disfunzione mentale; è presumibilmente associata a compromissione del lobo frontale. L'acinesia può essere accompagnata da ipertermia (presumibilmente ipotalamica) e dal conseguente esito fatale;
- "congelamento": fenomeno parkinsoniano comune e ben noto con improvvisa interruzione del cammino e della motilità in generale, di solito della durata di pochi secondi;
- arresto dell'attività motoria: tale espressione dovrebbe essere riservata per le epilessie del lobo frontale; probabilmente non è un tipo di crisi comune;
- catatonia: è rigorosamente una condizione psichiatrica. È una forma non molto comune di schizofrenia caratterizzata da marcata rigidità volitiva ed acinesia, e da resistenza ai movimenti passivi. In casi molto rari la catatonia

può portare ad un'ipertermia grave e pericolosa (potenzialmente fatale), presumibilmente a causa di un interessamento delle funzioni ipotalamiche.

Il mutismo acinetico può essere visto sia come una forma di stato di minima coscienza (nei casi più gravi) sia come conseguenza di una sindrome prefrontale mesiale, a seconda che lo si veda da un punto di vista dello stato di coscienza o da un punto di vista funzionale.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Damasio e Anderson [1993] affermano che la diagnosi di mutismo acinetico deve essere effettuata solo dopo un attento giudizio dei segni di accompagnamento e di tutto il contesto della presentazione clinica. Ad esempio, il mutismo deve essere distinto dall'anartria e dall'afemia, condizioni in cui la capacità di parlare (o di parlare senza errori fonetici) è accompagnata da un intento frustrato di comunicare verbalmente ed in cui i tentativi per comunicare attraverso un gesto od un'espressione facciale sono spesso efficaci.

La diagnosi di mutismo acinetico necessita di alcuni criteri, anche perchè l'eterogeneità tra i pazienti che ne sono affetti può aumentare le problematiche relative alla diagnosi differenziale con varie condizioni, come la malattia di Alzheimer avanzata, la malattia di Pick e la malattia di Creutzfeld-Jakob, e potrebbe complicare alcuni disturbi psichiatrici, tra cui la schizofrenia catatonica, la grave depressione od il disturbo di conversione. Il mutismo acinetico viene erroneamente diagnosticato come depressione, delirio o "locked-in sindrome", che sono solitamente associati ad ictus. L'espressione emotiva piatta, assieme all'apatia e, in alcuni pazienti, al ritardo psicomotorio può simulare un mutismo acinetico.

La principale differenza rispetto allo stato vegetativo, nel quale sono possibili risposte motorie in flessione od in estensione, è che i pazienti con mutismo acinetico presentano flaccidità e non rispondono al dolore periferico.

La definizione di mutismo acinetico è stata applicata in maniera impropria anche a pazienti con gravi lesioni del mesencefalo o del tronco cerebrale in cui vi è paralisi dei quattro arti e totale abolizione della possibilità di effettuare movimenti articolari (si tratta della cosiddetta sindrome di "chiusura all'interno", in inglese "locked-in").

Viceversa, la diagnosi di mutismo acinetico va riservata ai pazienti in cui le risposte verbali o motorie sono possibili ma una grave perdita della motivazione o dell'iniziativa conduce alla totale inibizione dei comportamenti volontari. In questa accezione propria, il mutismo acinetico è quindi legato a lesioni della corteccia cingolata anteriore o dell'area supplementare motoria, ed è una condizione generalmente reversibile, che esita in un quadro di più o meno accentuata abulia. Un mutismo acinetico grave e persistente è invece legato ad ampie lesioni bilaterali, a carico sia del cingolo che dell'area supplementare motoria [Devinsky, Morrell e Vogt 1995]. Altra causa di mutismo acinetico è la lesione bilaterale di strutture diencefaliche, ed in particolare della parte centrale del globo pallido. Tali lesioni sottocorticali possono interrompere in maniera strategica i circuiti attivatori fronto-sottocorticali a partenza dalla corteccia cingolata anteriore, che sono coinvolti nel determinare movimenti o frasi spontaneamente generati [Mega e Cohenour 1997].

catatonia: a form of schizophrenia with a special type of akinesia

IL MUTISMO ACINETICO E LA CATATONIA ORGANICA

Lo stupore catatonico (comunque raro) è una forma di schizofrenia, e quindi appartiene al dominio della psichiatria. Gli studi di neuroimaging hanno dimostrato il coinvolgimento del lobo frontale nei pazienti schizofrenici, ma non c'è mai stata una reale evidenza circa una compromissione cerebrale strutturale, nonostante il fatto che il flusso ematico cerebrale, in queste aree, è diminuito [Ingvar e Franzen 1974] ed i tests neurocognitivi suggeriscono una disfunzione prefrontale [Levin, Eisenberg, Benton, Weinberger, Berman e Daniel 1991].

Nel caso particolare della catatonia, il paziente manifesta un grado notevole di acinesia con la generale contrazione tonica. A differenza degli stati acinetici “neurologici”, la postura catatonica può essere piuttosto stravagante [Noyes 1948]; inoltre, nella catatonia vi è un elemento di negatività, sottolineato da Kraepelin [1921]: questi pazienti resistono attivamente a tutti i movimenti passivi.

Qual è allora la base dello stupore catatonico in assenza di un danno neurologico organico? La risposta più plausibile sarebbe l'incredibile assalto di pensieri devianti disinibiti che provengono dal mondo esterno ed interno del paziente e che minaccerebbero profondamente lo stesso. Questo è stato splendidamente spiegato da Christian Scharfetter [1990]: "Essendo acutamente sopraffatto dalla minaccia dell'Ego ... il paziente è nella paura e nell'indecisione", uno stato che si esprime con stupore e mutismo [Bumke e Stauder 1942].

Lo stupore catatonico, a volte interrotto da episodi di agitazione, può durare per settimane, mesi e persino anni. Di tanto in tanto, la catatonia può diventare addirittura pericolosa. La “fatale catatonia” di Stauder, associata a grave ipertermia (febbre centrale ipotalamica) ha dimostrato di essere “perniciosa” piuttosto che una malattia mortale, dato che la morte poteva essere evitata con il trattamento elettroconvulsivante. Presumibilmente, il torpore post-ictale potrebbe proteggere il cervello dal “bombardamento” del pensiero psicotico.

Riguardo le somiglianze tra catatonia e mutismo acinetico, nel recente Congresso Americano di Medicina Riabilitativa [1995] è stato affermato che il mutismo acinetico è caratterizzato dall'apertura degli occhi e da uno spontaneo tracciato visivo, dall'assenza o scarsità di discorso spontaneo e di movimento, dalla risposta poco frequente ai comandi e dall'assenza di un disturbo neuromuscolare causativo. Questi criteri sono molto simili a quelli propri del paziente affetto da catatonia, caratterizzato da rigidità, tipica postura, flessibilità cerea ed attacchi di eccitazione. Il paziente dovrebbe, tuttavia, soddisfare i criteri del DSM-IV per il Disturbo Catatonico dovuto a Condizione Medica Generale:

- presenza di catatonia, manifestata da arresto catatonico, eccessiva attività motoria (apparentemente afinalistica e non influenzata da stimoli esterni), estremo negativismo e mutacismo, peculiarità dei movimenti volontari o ecolalia o ecoprassia;
- dimostrazione (dalla storia, dall'esame fisico o dai reperti di laboratorio) che l'alterazione è la diretta conseguenza fisiologica di una condizione medica generale;
- l'alterazione non è meglio giustificata da un altro disturbo mentale;

l'alterazione non si manifesta esclusivamente durante il decorso di un delirium.